

適正使用ガイド

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

抗悪性腫瘍剤

BRAF阻害剤

ダブラフェニブメシル酸塩製剤

タフィンラー®カプセル50mg

タフィンラー®カプセル75mg

タフィンラー®小児用分散錠10mg

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)

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤

MEK阻害剤

トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物製剤

メキニスト®錠0.5mg

メキニスト®錠2mg

メキニスト®小児用ドライシロップ4.7mg

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)

薬価基準収載

タフィンラー・メキニスト共通

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。

タフィンラー

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]

メキニスト

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

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。

タフィンラー



(01)14987443369334

メキニスト



(01)14987443369358

適正使用に関するお願い

タフィンラー（一般名：ダブラフェニブメシル酸塩）は、600番目のコドンに変異を有するBRAFキナーゼを阻害することにより抗腫瘍効果を発揮するBRAF阻害剤です。また、メキニスト（一般名：トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物）は、MEK1/MEK2の活性化及びキナーゼ活性を阻害するMEK阻害剤です。

本邦においては、2016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」を効能又は効果としてタフィンラーとメキニストの併用療法及びタフィンラー単剤療法が承認されました。さらに悪性黒色腫に対する術後補助療法としてタフィンラーとメキニストの併用療法の有効性及び安全性が確認されたことから、2018年7月に「*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」を「*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫」とする効能又は効果の一部変更が承認されました。

また、非小細胞肺癌に対しては、2018年3月に「*BRAF*遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能又は効果としてタフィンラーとメキニストの併用療法が承認されました。

固形腫瘍及び有毛細胞白血病に対しては、2023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」を効能又は効果として、タフィンラーとメキニストの併用療法が承認されました（固形腫瘍においては、成人及び小児に対する用法及び用量が、有毛細胞白血病においては、成人に対する用法及び用量のみが承認されています）。

また、2024年9月には「*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」を効能又は効果として、タフィンラーとメキニストの併用療法が承認されるとともに、「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低悪性度神経膠腫」の適応症において、1歳以上の小児患者を対象とした小児用製剤の製造販売が承認されました。

2026年2月には公知申請にて「がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌」を効能又は効果としてメキニスト単剤療法が承認されました。

これまでに実施された臨床試験においては重大な副作用も報告されていることから、使用に際しては十分な注意が必要となります。

本冊子は、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（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及び*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫に対するタフィンラーとメキニストの併用療法の適正使用推進のため、対象患者の選択、投与方法、治療期間中の注意事項、特に注意を要する副作用とその対策等について解説したものです。適正使用と患者の安全性確保の一助としてお役立ていただきますようお願いいたします。

なお、タフィンラーとメキニストの併用療法を受ける患者及びそのご家族に対しては、投与前にその効果とともに、発現する可能性のある副作用及びその対策等について十分にご説明いただき、同意を得てから投与を開始してください。

タフィンラー及びメキニストの使用に際しましては、最新の電子化された添付文書（電子添文）と併せて本冊子をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。

本稿で引用した臨床試験の概要については下記をご参照ください。

試験名	パート・コホート*1	試験概要	目的	データカットオフ	
国際共同第Ⅱ相臨床試験*2 [X2201試験 (ROAR試験)] ¹⁾	標準的な治療選択肢のない <i>BRAF</i> V600E変異を有する固形腫瘍患者、 <i>BRAF</i> V600E変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病患者*3等(18歳以上)	① 甲状腺未分化癌 (36例うち日本人2例) ② 胆道癌 (43例うち日本人2例) ③ 消化管間質腫瘍(1例) ④ WHO Grade 1 又は2の神経膠腫 (13例うち日本人2例) ⑤ WHO Grade 3 又は4の神経膠腫 (45例うち日本人1例) ⑥ 小腸癌(3例) ⑦ 有毛細胞白血病(55例)	左記の患者を対象に、タフィンラー・メキニスト併用療法を検討した非盲検非対照試験	有効性 安全性 薬物動態	2021年 12月10日
海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験*4 (小児X2101試験、 パートC・D) ²⁾	<i>BRAF</i> V600遺伝子変異を有するWHO Grade 1又は2の神経膠腫及びランゲルハンス細胞組織球症患者(1歳以上18歳未満)	<パートC> タフィンラー・メキニスト併用療法の用量漸増パート(18例) <パートD> 組織型別コホートにおけるタフィンラー・メキニスト併用療法の第Ⅱ相試験推奨用量の拡大パート ① WHO Grade 1又は2の神経膠腫(20例) ② ランゲルハンス細胞組織球症(10例)	左記の患者を対象に、タフィンラー・メキニスト併用療法を検討した非盲検非対照試験	有効性 安全性 薬物動態	2020年 12月29日
国際共同第Ⅱ相臨床試験*4 (G2201試験) ³⁾	<HGGコホート> <i>BRAF</i> V600変異を有する初回治療後に増悪した高悪性度神経膠腫(HGG)患者(1歳以上18歳未満、41例うち日本人11例) <LGGコホート> <i>BRAF</i> V600変異を有する初回化学療法の適用となる*5低悪性度神経膠腫(LGG)患者*6のタフィンラー・メキニスト併用群とカルボプラチンとビンクリスチン併用群のうち、タフィンラー・メキニスト併用患者(1歳以上18歳未満、73例うち日本人4例)	左記の患者を対象に、タフィンラー・メキニスト併用療法を検討した非盲検非対照試験	有効性 安全性	2023年 4月28日	

※1：X2201試験における多発性骨髄腫患者を対象としたコホート、X2101試験におけるメキニスト単剤についてのパートA及びパートBの記載は割愛した。

※2：副作用の重症度はいずれもCTCAE v4.0によるGrade分類を用いて評価した。

※3：プリンアナログによる一次治療に不応もしくは当該治療の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。

※4：副作用の重症度はいずれもCTCAE v4.03によるGrade分類を用いて評価した。

※5：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

※6：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、以下のとおりであった。

タフィンラー+メキニスト群：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
カルボプラチン+ビンクリスチン群：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

参考

1) 社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験(X2201試験、ROAR試験)

2) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(小児X2101試験)

3) 社内資料：国際共同第Ⅱ相臨床試験(G2201試験)

治療の流れ

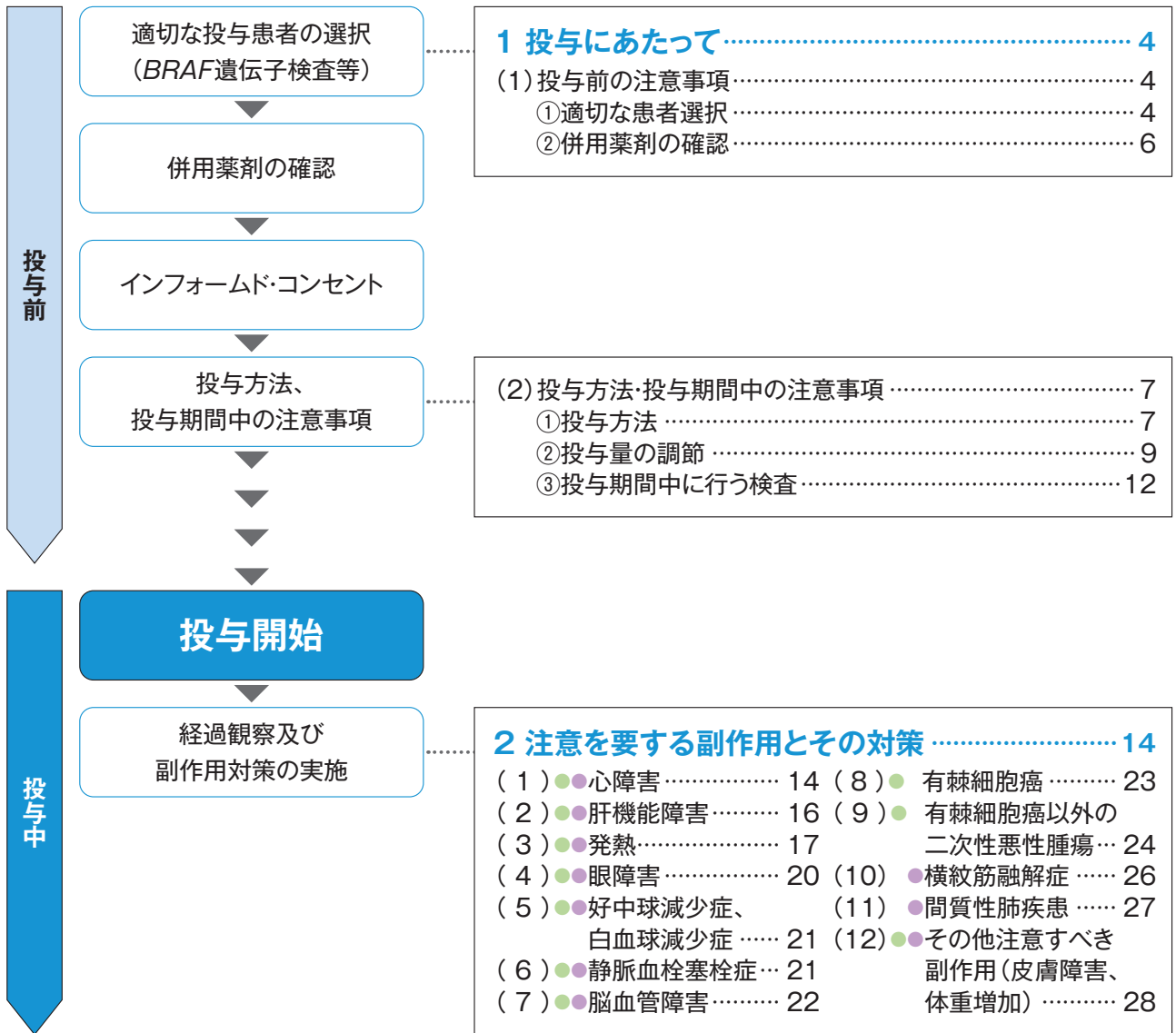
治療の流れ

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添



3 Q&A 29

別添 32

1. 国際共同第Ⅱ相臨床試験(X2201試験)における選択・除外基準 33
2. 国際共同第Ⅱ相臨床試験(G2201試験)における選択・除外基準 34
3. 患者説明 35
4. Grade分類(CTCAE v4.0) 37
5. 国際共同第Ⅱ相臨床試験(X2201試験)における左室駆出率(LVEF)低下に対する用量調整のガイダンス及び中止基準 40

<付録>

- ・ 国際共同第Ⅱ相臨床試験(X2201試験)における皮疹に対するマネジメントと用量調整のガイダンス及び中止基準 41
- ・ 国際共同第Ⅱ相臨床試験(X2201試験)における皮疹に対するサポータティブケアのガイドライン、手足皮膚反応に対するマネジメントのガイドライン 42

本冊子では、どの薬剤の情報かを区別しやすいように、下記の通り色分けをしました。

- タフィンラー
- メキニスト
- タフィンラー・メキニスト共通

1 投与にあたって

(1) 投与前の注意事項

① 適切な患者選択

【効能又は効果】

<タフィンラーカプセル・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

<メキニスト錠>

- がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌

<タフィンラー小児用分散錠10mg・メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg>

- 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

<固形腫瘍、有毛細胞白血病、低悪性度神経膠腫>

- 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してください。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てください。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、以下のウェブサイトから入手可能です。
(<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>)

<固形腫瘍>

- 組織球症患者はタフィンラー及びメキニストの投与対象となり得ます。
- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、電子添文の「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、タフィンラー及びメキニストの有効性及び安全性を十分に理解した上で、タフィンラー及びメキニスト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ってください。
- タフィンラー及びメキニストの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ません。
- タフィンラー及びメキニスト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ません。

<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、電子添文の「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、タフィンラー及びメキニスト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ってください。

<低悪性度神経膠腫>

- 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、電子添文の「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、タフィンラー及びメキニスト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ってください。
- タフィンラー及びメキニストの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ません。
- 切除後に疾患進行した又は切除が困難な患者を対象としてください。

注：固形腫瘍、低悪性度神経膠腫においては、成人及び小児に対する用法及び用量が、有毛細胞白血病においては、成人に対する用法及び用量のみが承認されています。

【特定の背景を有する患者に関する注意】

	タフィンラー・メキニスト共通
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ります。 ➔ 別添 1. 国際共同第II相臨床試験(X2201試験)における選択・除外基準参照 (p.33)
中等度以上の肝機能障害患者	● 肝臓での代謝と胆汁排泄が主な消失経路であるため、これらの患者ではタフィンラー及びメキニストの曝露量が増加する可能性があります。 ➔ 3. Q&A参照 (p.29)

(続く)

1 投与にあたって

(続き)

	タフィンラー	メキニスト
生殖能を有する者	<ul style="list-style-type: none"> ● 妊娠する可能性のある女性には、タフィンラー投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導してください。 <p>参考) 投与終了後の避妊期間は、ダブラフェニブの活性代謝物が投与72時間後に検出されており、その活性代謝物が体内からほぼ消失すると考えられる72時間の5倍の2週間を設定しました。</p> <p>➡ ②併用薬剤の確認参照 (p.6) ➡ 別添 3. 患者説明参照 (p.35)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 妊娠する可能性のある女性には、メキニスト投与中及び最終投与後16週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。 <p>参考) 投与終了後の避妊期間は、トラメチニブが体内からほぼ消失すると考えられる消失半減期の最大値(523時間)の5倍の16週間を設定しました。</p> <p>➡ 別添 3. 患者説明参照 (p.35)</p>
妊婦	<ul style="list-style-type: none"> ● 男性には、タフィンラー投与中及び最終投与後2週間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明してください。 <p>参考) 投与終了後の避妊期間は、ダブラフェニブの活性代謝物が投与72時間後に検出されており、その活性代謝物が体内からほぼ消失すると考えられる72時間の5倍の2週間を設定しました。</p> <p>➡ 別添 3. 患者説明参照 (p.35)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● マウス、ラット及びブイヌにおいて5mg/kg/日(臨床曝露量(AUC)の約0.2倍)以上の群で精巣/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)が認められ、ラット及びブイヌでは休薬後においても回復性は認められませんでした。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 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が望ましいです。 ● 妊娠中に投与する場合、及び投与中に妊娠した場合には、胎児に対する危険性を患者に説明してください。 ● 動物実験では、ラットにおいて0.094/0.031mg/kg/日(初回/2回目以降の投与量;臨床曝露量(AUC)の約0.3倍)以上の群で母動物の体重増加量の低値、着床後死亡率の高値傾向又は胎児体重の低値が、ウサギにおいて0.077/0.0385mg/kg/日(臨床曝露量(AUC)の約0.1倍)以上の群で母動物の体重増加量の低値、流産、胎児体重の低値及び骨格異常の発現頻度の増加が認められています。
授乳婦	<ul style="list-style-type: none"> ● 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してください。 ● ヒトの乳汁中への移行は不明です。 	
小児等	<p><有毛細胞白血病></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。 <p><固形腫瘍、低悪性度神経膠腫></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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ません。 <ul style="list-style-type: none"> ● 幼若ラットの1mg/kg/日(生後7~21日の投与量)/3mg/kg/日(生後22~35日の投与量)(成人の臨床曝露量(AUC)の約0.2倍)以上の群で成長・発達への影響(骨長の短縮、腔開口の早期化)が認められています。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)等が認められています。 	<p><固形腫瘍、低悪性度神経膠腫></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していません。 <ul style="list-style-type: none"> ● 幼若ラットの0.0125mg/kg/日(生後7~21日の投与量)/0.08mg/kg/日(生後22~45日の投与量)(成人の臨床曝露量(AUC)の約0.3倍)以上の群で成長・発達(体重減少、骨長の短縮、腔開口の遅延)、骨(大腿骨一次海綿骨壊死等)等への影響が認められています。
高齢者	<ul style="list-style-type: none"> ● 患者の状態を観察しながら注意して投与してください。一般に生理機能が低下しています。 	

治療の流れ

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添

【投与する前に】

タフィンラー・メキニスト共通
<ul style="list-style-type: none"> 対象患者を選択する際には、抗がん剤を使用する際の一般的な検査や、心機能検査等を検討・実施してください。これらの検査の結果は、副作用を早期に把握するためのベースラインにおける確認としても使用することが可能です。 ➔ 別添 1. 国際共同第II相臨床試験 (X2201 試験) における選択・除外基準参照 (p.33) ➔ 別添 2. 国際共同第II相臨床試験 (G2201 試験) における選択・除外基準参照 (p.34)

②併用薬剤の確認

【相互作用】

タフィンラー	
<ul style="list-style-type: none"> タフィンラーはCYP2C8及び3A4の基質となります。また、タフィンラーはCYP2C9及び3A4を誘導することが示されています。 	
併用注意	
薬剤名等	機序・危険因子・措置方法
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	<ul style="list-style-type: none"> これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、タフィンラーの代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがあります。 ケトコナゾールとの併用により、タフィンラーのAUCが約71%増加したことが報告されています。 CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮してください。やむを得ずCYP3A阻害剤とタフィンラー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・増強に注意してください。
CYP2C8阻害剤 ゲムフィブロジル(国内未承認)等	<ul style="list-style-type: none"> これらの薬剤がCYP2C8を阻害することにより、タフィンラーの代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがあります。 ゲムフィブロジルとの併用により、タフィンラーのAUCが約47%増加したことが報告されています。 CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮してください。やむを得ずCYP2C8阻害剤とタフィンラー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・増強に注意してください。
CYP3A及びCYP2C8誘導剤 リファンピシン等	<ul style="list-style-type: none"> これらの薬剤がCYP3A及びCYP2C8を誘導することにより、タフィンラーの代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性があります。 CYP3A及びCYP2C8誘導作用のない薬剤への代替を考慮してください。
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	<ul style="list-style-type: none"> タフィンラーが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ります。 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ります。
CYP2C9基質 ワルファリン等	<ul style="list-style-type: none"> タフィンラーが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ります。 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ります。
OATP1B1及びOATP1B3基質 HMG-CoA還元酵素阻害剤(ロスバスタチン)等	<ul style="list-style-type: none"> タフィンラーが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ります。 OATP1B1及びOATP1B3の基質であるロスバスタチンとの併用により、ロスバスタチンのCmax及びAUCが増加したことが報告されています。
メキニスト	
<ul style="list-style-type: none"> メキニストの電子添文【相互作用】の項に記載されている薬剤はありません。 	

(2) 投与方法・投与期間中の注意事項

① 投与方法

【用法及び用量(抜粋)】

<固形腫瘍、低悪性度神経膠腫>

タフィンラー						メキニスト							
タフィンラーカプセル(成人) ●トラメチニブとの併用において、通常、成人にはダブルフェニブとして1回150mgを1日2回、空腹時に経口投与してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。						メキニスト錠(成人) ●ダブル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*1を1日1回、空腹時に経口投与してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。 *1：0.5mg錠と2mg錠の生物学的同等性は示されていないため、2mgを投与する際には0.5mg錠を使用しないでください。							
タフィンラーカプセル(小児) ●トラメチニブとの併用において、通常、小児にはダブルフェニブとして体重にあわせて次の用量を1日2回、空腹時に経口投与してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。						メキニスト錠(小児) ●ダブル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、空腹時に経口投与してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。							
体重	26kg以上 38kg未満	38kg以上 43kg未満	43kg以上 51kg未満	51kg以上		体重	26kg以上 38kg未満	38kg以上 51kg未満	51kg以上				
1回投与量	75mg	100mg	125mg	150mg		投与量*1	1mg	1.5mg	2mg				
タフィンラー小児用分散錠 ●トラメチニブとの併用において、通常、小児にはダブルフェニブとして体重にあわせて次の用量を1日2回、用時、水に分散して空腹時に経口投与してください。						メキニスト小児用ドライシロップ ●ダブル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、空腹時に経口投与してください。							
体重*1	8kg以上 10kg未満	10kg以上 14kg未満	14kg以上 18kg未満	18kg以上 22kg未満	22kg以上 26kg未満	26kg以上 30kg未満	8kg以上 9kg未満	9kg以上 11kg未満	11kg以上 12kg未満	12kg以上 14kg未満	14kg以上 18kg未満	18kg以上 22kg未満	22kg以上 26kg未満
1回投与量	20mg	30mg	40mg	50mg	60mg	70mg	0.3mg	0.35mg	0.4mg	0.45mg	0.55mg	0.7mg	0.85mg
体重*1	30kg以上 34kg未満	34kg以上 38kg未満	38kg以上 42kg未満	42kg以上 46kg未満	46kg以上 51kg未満	51kg以上	26kg以上 30kg未満	30kg以上 34kg未満	34kg以上 38kg未満	38kg以上 42kg未満	42kg以上 46kg未満	46kg以上 51kg未満	51kg以上
1回投与量	80mg	90mg	100mg	110mg	130mg	150mg	0.9mg	1mg	1.15mg	1.25mg	1.4mg	1.6mg	2mg
*1：8kg未満の小児患者への有効性及び安全性は確立していません。						*1：8kg未満の小児患者への有効性及び安全性は確立していません。							
●8kg未満の小児患者への有効性及び安全性は確立していません。 ●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ません。カプセルと小児用分散錠の切り替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察してください。						●8kg未満の小児患者への有効性及び安全性は確立していません。 ●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ません。錠と小児用ドライシロップの切り替えを行う場合は、患者の状態をより慎重に観察してください。							

<有毛細胞白血病>

タフィンラー	メキニスト
<ul style="list-style-type: none"> ●トラメチニブとの併用において、通常、成人にはダブルフェニブとして1回150mgを1日2回、空腹時に経口投与してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。 	<ul style="list-style-type: none"> ●ダブル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、空腹時に経口投与してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。

【用法及び用量に関連する注意(抜粋)】

タフィンラー	メキニスト
<ul style="list-style-type: none"> ●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ません。 ●食後に投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告があります。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てください。 	<ul style="list-style-type: none"> ●食後に投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告があります。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てください。 ●0.5mg錠と2mg錠の生物学的同等性は示されていないため、2mgを投与する際には0.5mg錠を使用しないでください。
<p>(解説)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●外国人固形癌患者14例にタフィンラー150mgを高脂肪・高カロリー食摂食後に単回経口投与した時のAUC及びCmaxは空腹時に比べて、それぞれ約31%及び51%低下が認められました。また、Tmaxは食後服用時に遅延が認められ、空腹時2時間、食後6時間でした。 	<p>(解説)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●外国人固形癌患者24例にメキニスト2mgを高脂肪・高カロリー食摂食後に単回経口投与した時のAUC及びCmaxは空腹時に比べて、それぞれ約10%及び70%低下が認められました。また、Tmaxは食後服用時に遅延が認められ、空腹時1.5時間、食後4.03時間でした。

治療の流れ

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添

1 投与にあたって

②投与量の調節

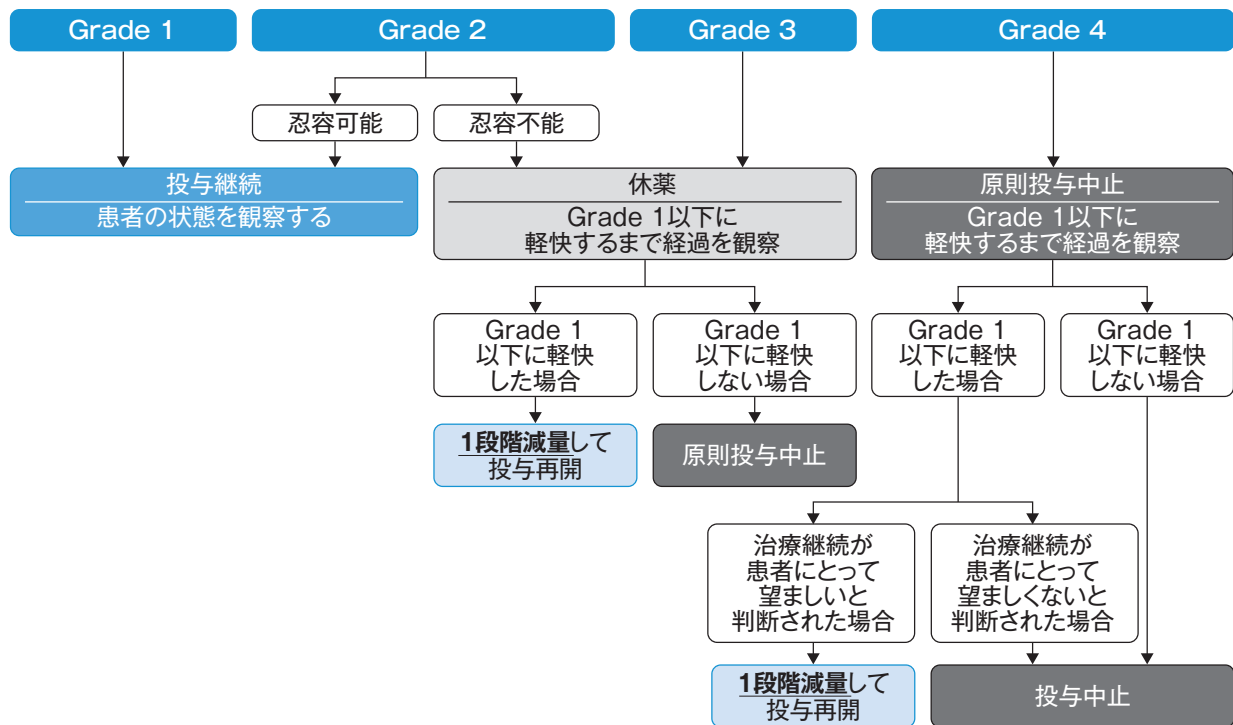
- 副作用（発熱を除く）が発現した場合には、下記の基準を参考に、休薬、減量又は中止してください。発熱の休薬、減量又は中止基準は、**2 注意を要する副作用とその対策 (3) 発熱 (p.17)**の項を参照してください。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができます。

休薬、減量及び中止基準

タフィンラー・メキニスト共通	
NCI-CTCAE ^{注)} 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) NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

<フローチャート：休薬、減量及び中止基準>



副作用発現時には、原則として、両剤を同時に減量、休薬又は中止してください。

➔ 別添 4. Grade分類(CTCAE v4.0)参照 (p.37)

➔ 3. Q&A参照 (p.30)

用量調節の目安(タフィンラーカプセル・メキニスト錠)

<成人>

タフィンラーカプセル		メキニスト錠	
用量調節段階 ^{注)}	1回投与量(1日2回)	用量調節段階 ^{注)}	投与量(1日1回)
通常投与量	150mg	通常投与量	2mg
1段階減量	100mg	1段階減量	1.5mg
2段階減量	75mg	2段階減量	1mg
3段階減量	50mg	3段階減量	投与中止
4段階減量	投与中止	—	

注) 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

<小児>

タフィンラーカプセル					メキニスト錠			
用量調節段階 ^{注)}	1回投与量(1日2回)				用量調節段階 ^{注)}	投与量(1日1回)		
通常投与量	75mg	100mg	125mg	150mg	通常投与量	1mg	1.5mg	2mg
1段階減量	50mg	75mg	100mg	100mg	1段階減量	0.5mg	1mg	1.5mg
2段階減量	投与中止	50mg	75mg	75mg	2段階減量	投与中止	0.5mg	1mg
3段階減量	—	投与中止	50mg	50mg	3段階減量	—	投与中止	投与中止
4段階減量	—	—	投与中止	投与中止	—			

注) 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

治療の流れ

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添

用量調節の目安 (タフィンラー小児用分散錠・メキニスト小児用ドライシロップ)

<小児>

タフィンラー小児用分散錠							メキニスト小児用ドライシロップ							
用量調節段階 ^{注)}	1回投与量(1日2回)						用量調節段階 ^{注)}	投与量(1日1回)						
体重	8kg以上 10kg未満	10kg以上 14kg未満	14kg以上 18kg未満	18kg以上 22kg未満	22kg以上 26kg未満	26kg以上 30kg未満	体重	8kg以上 9kg未満	9kg以上 11kg未満	11kg以上 12kg未満	12kg以上 14kg未満	14kg以上 18kg未満	18kg以上 22kg未満	22kg以上 26kg未満
通常投与量	20mg	30mg	40mg	50mg	60mg	70mg	通常投与量	0.3mg	0.35mg	0.4mg	0.45mg	0.55mg	0.7mg	0.85mg
1段階減量	10mg	20mg	30mg	30mg	40mg	50mg	1段階減量	0.25mg	0.25mg	0.3mg	0.35mg	0.4mg	0.55mg	0.65mg
2段階減量	投与中止	10mg	20mg	20mg	30mg	40mg	2段階減量	0.15mg	0.2mg	0.2mg	0.25mg	0.3mg	0.35mg	0.45mg
3段階減量	—	投与中止	10mg	10mg	20mg	20mg	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
4段階減量	—	—	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	—							

タフィンラー小児用分散錠							メキニスト小児用ドライシロップ							
用量調節段階 ^{注)}	1回投与量(1日2回)						用量調節段階 ^{注)}	投与量(1日1回)						
体重	30kg以上 34kg未満	34kg以上 38kg未満	38kg以上 42kg未満	42kg以上 46kg未満	46kg以上 51kg未満	51kg以上	体重	26kg以上 30kg未満	30kg以上 34kg未満	34kg以上 38kg未満	38kg以上 42kg未満	42kg以上 46kg未満	46kg以上 51kg未満	51kg以上
通常投与量	80mg	90mg	100mg	110mg	130mg	150mg	通常投与量	0.9mg	1mg	1.15mg	1.25mg	1.4mg	1.6mg	2mg
1段階減量	50mg	60mg	70mg	70mg	90mg	100mg	1段階減量	0.7mg	0.75mg	0.85mg	0.95mg	1.05mg	1.2mg	1.5mg
2段階減量	40mg	50mg	50mg	60mg	70mg	80mg	2段階減量	0.45mg	0.5mg	0.6mg	0.65mg	0.7mg	0.8mg	1mg
3段階減量	30mg	30mg	30mg	40mg	40mg	50mg	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
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	—							

注) 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

③投与期間中に行う検査

タフィンラー・メキニスト共通													
下記の検査スケジュールを参考に患者の状態を十分に観察してください。													
国際共同第Ⅱ相臨床試験(X2201試験)における検査スケジュール(一部抜粋)													
	投与前	1日目	4週	8週	12週	16週以降							
バイタルサイン (血圧、体温、脈拍数、呼吸数)	○	○	○	○	○	4週毎							
眼科学的検査*1	○		○			临床上必要に応じて							
皮膚科学的検査	○		○	○	○	4週毎							
12誘導心電図	○	○	○	○	○	4週毎							
心エコー検査	○		○		○	12週毎							
血液生化学的検査*2/ 血液学的検査*3	○	○	○	○	○	4週毎							
妊娠検査*4	○			○		8週毎 (48週以降は12週毎)							
*1：眼科学的検査／最高矯正視力、眼圧測定、細隙灯顕微鏡検査、視野検査及び散瞳間接眼底検査を含む。網膜異常が疑われる場合には、光干渉断層計検査(OCT)の実施を強く推奨する。カラー眼底撮影及び蛍光眼底造影等のその他の検査も临床上の必要に応じて実施を推奨する。													
*2：血液生化学的検査／血中尿素窒素(BUN)、カリウム、総タンパク、総ビリルビン及び直接ビリルビン、クレアチニン、クロール、リン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、グルコース、尿酸、マグネシウム、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、ナトリウム、カルシウム、乳酸脱水素酵素(LDH)、アルカリホスファターゼ、アルブミン、ヘモグロビンA1c(HbA1c)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)													
*3：血液学的検査／赤血球数、血小板、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、絶対好中球数(ANC)													
*4：投与前は血清、その後は血清又は尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン(β-hCG)													
海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(小児X2101試験)における検査スケジュール(一部抜粋)													
	投与前	1日目	2週	3週	4週	5週	9週	13週	17週	21週	25週	25週以降	53週以降
バイタルサイン (血圧、体温、脈拍数、呼吸数)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	4週毎	12週毎
眼科学的検査	○					○			○		○	12週毎	12週毎
皮膚科検査	○				○		○	○	○	○	○	4週毎	12週毎
12誘導心電図	○						○		○		○	12週毎	12週毎
心エコー検査	○					○			○		○	12週毎	12週毎
血液生化学的検査*5/ 血液学的検査*6	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	4週毎	12週毎
妊娠検査*7	○	○				○	○	○	○	○	○	4週毎	12週毎
*5：血液生化学的検査／BUN、カリウム、総タンパク、総ビリルビン及び直接ビリルビン、クレアチニン、クロール、リン、AST、グルコース、マグネシウム、ALT、ナトリウム、カルシウム、アルカリホスファターゼ、アルブミン、GGT、総CO ₂													
*6：血液学的検査／赤血球数、血小板、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、ペースライン時のHbA1c、赤血球恒数[平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)]、自動白血球分画(好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)													
*7：投与前、1日目、5週は血清、その後は尿中β-hCG													

(続く)

治療の流れ

投与にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q & A

別添

1 投与にあたって

(続き)

タフィンラー・メキニスト共通														
国際共同第II相臨床試験 (G2201試験) における検査スケジュール (一部抜粋)														
	投与前	1日目	2週	3週	4週	5週	8週	16週	24週	32週	40週	48週	56週	72週以降
バイタルサイン (血圧、体温、脈拍数)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	16週毎
画像検査 (腫瘍評価)*8	○						○	○	○	○	○	○	○	16週毎
眼科学的検査	○					○		○		○		○		16週毎
皮膚科学的検査	○				○	1ヵ月毎								
12誘導心電図	○					○		○		○		○		16週毎
心電図検査/ 心エコー検査	○					○		○		○		○		16週毎
血液生化学的検査*9/ 血液学的検査*10	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	16週毎
妊娠検査*11	○	○	1ヵ月毎											

*8：固形腫瘍に関するRANO基準に従って腫瘍縮小効果を評価 [脳のMRI-脳の造影MRIが推奨された。MRIの造影剤が禁忌の場合はCT (造影CT又はCT) でもよいができるだけ避けるとされた]

*9：血液生化学的検査 / アルブミン、アルカリホスファターゼ、ALT、AST、カルシウム、クレアチニン、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、グルコース (非空腹時)、リン酸、総ビリルビン、直接ビリルビン、総タンパク、BUN又は尿素

*10：血液学的検査 / ヘモグロビン、血小板、白血球、白血球の形態と分画 (好塩基球、好酸球、リンパ球、単球、好中球、桿状核球、その他)

*11：投与前は血清検査、その後は尿検査を実施

治療の流れ

投与にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q & A

別添

2 注意を要する副作用とその対策

(1) 心障害

タフィンラーで
注意を要する副作用

メキニストで
注意を要する副作用

- 重篤な心障害（心不全、左室機能不全、駆出率減少等）があらわれることがあります。
- 投与開始前に心機能（左室駆出率等）の評価を行ってください。また、投与中は適宜心機能検査（心電図、心エコー等）を行い、患者の状態を十分に観察してください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準 (p.9)**を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

- ➔ **別添 5. 国際共同第II相臨床試験 (X2201試験)における左室駆出率 (LVEF) 低下に対する用量調整のガイダンス及び中止基準参照 (p.40)**

【発現状況】

成人を対象としたX2201試験における心障害の副作用の発現状況は以下の通りでした*。

副作用	全体 (n=196)		
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)
心障害	45 (23.0)	4 (2.0)	75.0日 (1-1,184)
末梢性浮腫	25 (12.8)	0	—
駆出率減少	14 (7.1)	1 (0.5)	—
浮動性めまい	6 (3.1)	0	—
呼吸困難	5 (2.6)	1 (0.5)	—
心筋炎	2 (1.0)	1 (0.5)	—
第一度房室ブロック	2 (1.0)	0	—
心筋症	2 (1.0)	0	—
失神寸前の状態	2 (1.0)	0	—
頻脈	2 (1.0)	0	—
心室性不整脈	2 (1.0)	0	—
失神	1 (0.5)	1 (0.5)	—
心房細動	1 (0.5)	0	—
徐脈	1 (0.5)	0	—
伝導障害	1 (0.5)	0	—
期外収縮	1 (0.5)	0	—
動悸	1 (0.5)	0	—
心嚢液貯留	1 (0.5)	0	—
肺水腫	1 (0.5)	0	—
洞性徐脈	1 (0.5)	0	—
心室性期外収縮	1 (0.5)	0	—

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

2 注意を要する副作用とその対策

小児を対象としたX2101試験(パートC・D)及びG2201試験の併合解析における心障害の副作用の発現状況は以下の通りでした*。

副作用	全体(n=174)		
	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現時期 中央値(範囲)
心障害	28(16.1)	1(0.6)	45日(3-977)
浮動性めまい	9(5.2)	0	—
駆出率減少	8(4.6)	1(0.6)	—
末梢性浮腫	6(3.4)	0	—
洞性頻脈	3(1.7)	0	—
頻脈	3(1.7)	0	—
呼吸困難	2(1.1)	0	—
洞性徐脈	2(1.1)	0	—
大動脈弁閉鎖不全症	1(0.6)	0	—
第一度房室ブロック	1(0.6)	0	—
徐脈	1(0.6)	0	—
胸痛	1(0.6)	0	—
限局性浮腫	1(0.6)	0	—
僧帽弁疾患	1(0.6)	0	—

*X2101試験(パートC・D)の48例及びG2201試験のHGGコホート41例、LGGコホート85例の計174例における発現状況

(2) 肝機能障害

タフィンラーで 注意を要する副作用

メキニストで 注意を要する副作用

- ALT、AST等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあります。
- 投与前及び投与中は、定期的に肝機能検査を行い、検査値の異常や肝機能障害の徴候及び症状を注意深くモニタリングしてください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準 (p.9)**を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現状況】

成人を対象としたX2201試験における肝機能障害の副作用の発現状況は以下の通りでした*。

副作用	全体 (n=196)		
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)
肝機能障害	49 (25.0)	11 (5.6)	69.0日 (10-2,016)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36 (18.4)	5 (2.6)	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27 (13.8)	4 (2.0)	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (4.1)	3 (1.5)	—
血中ビリルビン増加	4 (2.0)	1 (0.5)	—
トランスアミナーゼ上昇	3 (1.5)	3 (1.5)	—
高ビリルビン血症	3 (1.5)	0	—
肝細胞融解	1 (0.5)	1 (0.5)	—
肝酵素上昇	1 (0.5)	0	—

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

小児を対象としたX2101試験 (パートC・D) 及びG2201試験の併合解析における肝機能障害の副作用の発現状況は以下の通りでした*。

副作用	全体 (n=174)		
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)
肝機能障害	31 (17.8)	7 (4.0)	197日 (14-1,052)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23 (13.2)	4 (2.3)	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (11.5)	5 (2.9)	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (5.7)	2 (1.1)	—
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	0	—
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.6)	0	—

*X2101試験 (パートC・D) の48例及びG2201試験のHGGコホート41例、LGGコホート85例の計174例における発現状況

(3) 発熱

**タフィンラーで
注意を要する副作用**

**メキニストで
注意を要する副作用**

- 発熱があらわれることがあります。
- 重度の脱水、低血圧を伴う発熱も報告されています。
- 患者には、発熱が認められた場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

- 38℃以上の発熱が認められた場合、両剤を休薬してください。
 - ・ 発熱の回復後、24時間以上発熱がない場合：
 - 休薬前と同一用量の投与量で両剤を再開してください。必要に応じて**1 投与にあたって (2) 投与方法・投与期間中の注意事項** **② 投与量の調節「休薬、減量及び中止基準」(p.9)**を参考に減量して再開してください。
 - ・ 再開後、38℃未満の発熱、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場合：
 - 両剤の休薬を検討してください。必要に応じて**1 投与にあたって (2) 投与方法・投与期間中の注意事項** **② 投与量の調節「休薬、減量及び中止基準」(p.9)**を参考に減量してください。
- * 休薬をしても4週間以内に発熱がGrade 1以下またはベースラインに軽快しない場合は両剤を中止してください。
- 発熱時には、感染症等の有無を評価してください。
- 必要に応じてイブプロフェン、アセトアミノフェン等の解熱剤を投与してください。これらの解熱剤の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してください。

【発現状況】

成人を対象としたX2201試験における発熱の副作用の発現状況は以下の通りでした*。

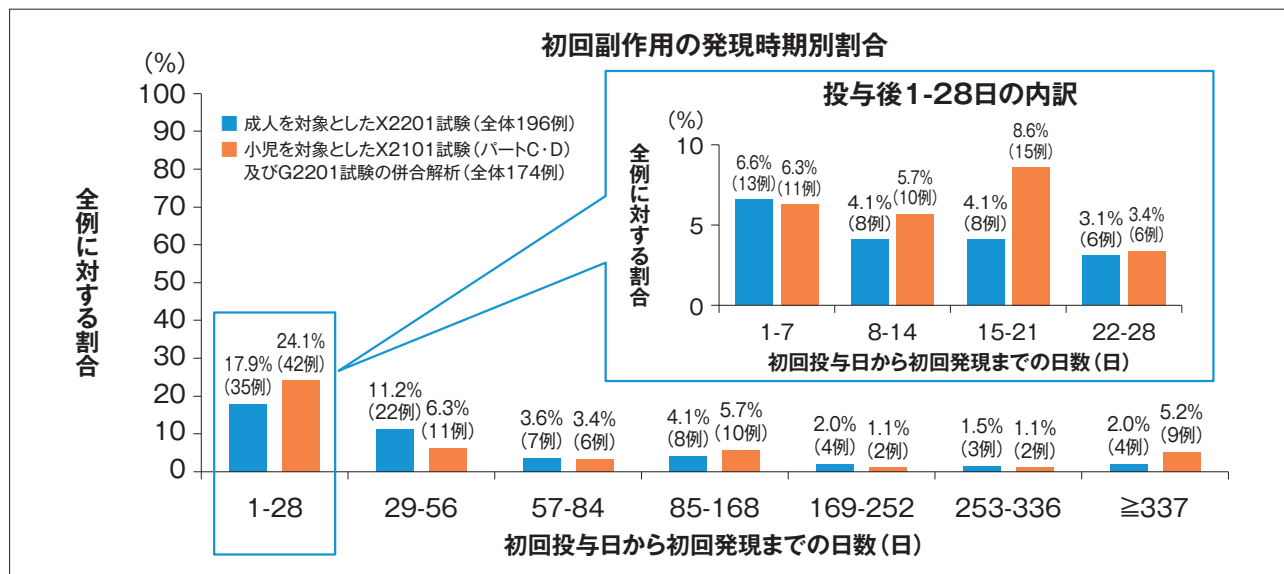
副作用	全体 (n=196)		
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)
発熱	83 (42.3)	7 (3.6)	40.0日 (1-1,551)
発熱	82 (41.8)	7 (3.6)	—
インフルエンザ様疾患	4 (2.0)	0	—

※多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

小児を対象としたX2101試験(パートC・D)及びG2201試験の併合解析における発熱の副作用の発現状況は以下の通りでした*。

副作用	全体 (n=174)		
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)
発熱	82 (47.1)	14 (8.0)	25日 (3-1,381)
発熱	80 (46.0)	13 (7.5)	—
インフルエンザ様症状	7 (4.0)	1 (0.6)	—
体温上昇	1 (0.6)	0	—
異常高熱	1 (0.6)	0	—

※X2101試験(パートC・D)の48例及びG2201試験のHGGコホート41例、LGGコホート85例の計174例における発現状況



治療の流れ

投与にあたって

副作用と注意を要する
 対策

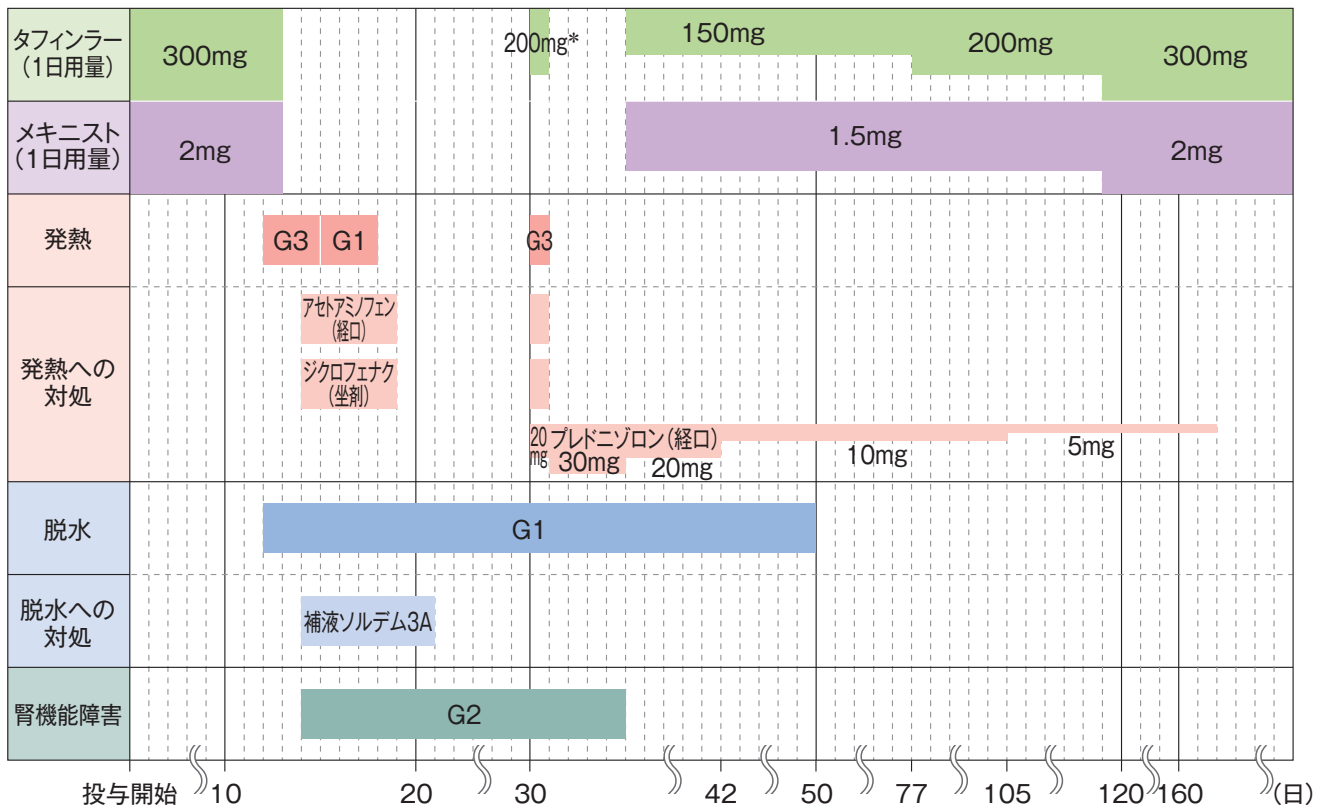
Q & A

別添

2 注意を要する副作用とその対策

【症例経過の概要】

性別/年齢：男性・50代 原疾患：悪性黒色腫	
	経過及び処置等
投与開始日	タフィンラー300mg/日とメキニスト2mg/日投与開始。
投与13日目	40℃台の発熱(Grade 3)、脱水(Grade 1)発現。
投与14日目	タフィンラー及びメキニストを休薬。
投与15日目	発熱、倦怠感のため緊急入院。腎機能障害(Grade 2)発現。 アセトアミノフェン800mg/日(経口)、ジクロフェナク25mg/日(坐剤)、補液ソルデム3A開始。
投与16日目	最高38℃台(Grade 1)。
投与19日目	37℃台まで解熱。入院後、補液のみで腎機能など改善。発熱は回復。
投与21日目	退院。
投与31日目	タフィンラー200mg/日及びメキニスト1.5mg/日にて投与再開のため、入院。タフィンラー100mgを内服後、40℃まで発熱(Grade 3)。タフィンラー休薬。プレドニゾン(PSL)20mg/日(経口)、アセトアミノフェン400mg/日(経口)、ジクロフェナク25mg/日(坐剤)投与開始。
投与32日目	PSL 30mg/日(経口)開始。発熱(Grade 3)軽快。
投与36日目	腎機能障害(Grade 2)軽快。PSL 20mg/日に減量。 タフィンラー150mg/日とメキニスト1.5mg/日投与再開。
投与43日目	PSL 10mg/日(経口)に減量。
投与51日目	脱水(Grade 1)軽快。
投与78日目	タフィンラー200mg/日に増量、メキニスト1.5mg/日投与継続。
投与106日目	PSL 5mg/日(経口)に減量。
投与120日目	タフィンラー300mg/日及びメキニスト2mg/日にそれぞれ増量。
投与163日目	PSL投与中止。



*タフィンラー200mg/日の再開予定であったが、1回100mg投与後に発熱が発現したため、休薬した。メキニストの投与再開は行われなかった。

(4) 眼障害

タフィンラーで
注意を要する副作用

メキニストで
注意を要する副作用

- ぶどう膜炎（虹彩炎を含む）、網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、網膜剥離を含む眼障害があらわれることがあります。
- 投与中は定期的に視力低下、霧視、視野の変化、羞明等の眼の異常の有無を確認してください。
- 患者には、眼の異常が認められた場合には、速やかに眼科医を受診するよう指導してください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準 (p.9)**を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現状況】

成人を対象としたX2201試験における眼障害の副作用の発現状況は以下の通りでした*。

副作用	全体 (n=196)		
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)
眼障害	24 (12.2)	1 (0.5)	153.0日 (1-1,179)
霧視	12 (6.1)	0	—
ドライアイ	4 (2.0)	0	—
視力障害	4 (2.0)	0	—
ぶどう膜炎	3 (1.5)	1 (0.5)	—
羞明	3 (1.5)	0	—
硝子体浮遊物	2 (1.0)	0	—
虹彩炎	1 (0.5)	0	—
光視症	1 (0.5)	0	—

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

小児を対象としたX2101試験（パートC・D）及びG2201試験の併合解析における眼障害の副作用の発現状況は以下の通りでした*。

副作用	全体 (n=174)		
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)
眼障害	20 (11.5)	3 (1.7)	382日 (2-1,150)
ドライアイ	6 (3.4)	0	—
ぶどう膜炎	6 (3.4)	3 (1.7)	—
虹彩毛様体炎	3 (1.7)	0	—
霧視	2 (1.1)	0	—
視力障害	2 (1.1)	0	—
網膜色素上皮剥離	1 (0.6)	0	—
複視	1 (0.6)	0	—
視神経乳頭浮腫	1 (0.6)	0	—
羞明	1 (0.6)	0	—

*X2101試験（パートC・D）の48例及びG2201試験のHGGコホート41例、LGGコホート85例の計174例における発現状況

(5) 好中球減少症、白血球減少症

タフィンラーで
注意を要する副作用

メキニストで
注意を要する副作用

- 好中球減少症、白血球減少症があらわれることがあります。
- 本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行ってください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準 (p.9)** を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

(6) 静脈血栓塞栓症

タフィンラーで
注意を要する副作用

メキニストで
注意を要する副作用

- 深部静脈血栓症及び肺塞栓症があらわれることがあります。
- 投与中は、下肢の疼痛又は腫れ、呼吸困難、胸痛又は意識障害等、深部静脈血栓症及び肺塞栓症が疑われる症状について十分に観察してください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

下肢の疼痛又は腫れ、呼吸困難、胸痛又は意識障害等、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を疑う異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準 (p.9)** を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現状況】

成人を対象としたX2201試験における深部静脈血栓症及び肺塞栓症の副作用の発現状況は以下の通りでした*。

主な副作用	全体 (n=196)		
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)
深部静脈血栓症及び肺塞栓症	1 (0.5)	1 (0.5)	149.0日 (149-149)
肺塞栓症	1 (0.5)	1 (0.5)	—

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

小児を対象としたX2101試験 (パートC・D) 及びG2201試験における深部静脈血栓症及び肺塞栓症の副作用の発現は認められませんでした。

(7) 脳血管障害

タフィンラーで
注意を要する副作用

メキニストで
注意を要する副作用

- 脳出血、脳卒中等の脳血管障害があらわれることがあります。
- 片側麻痺、頭痛、悪心、言語障害、痙攣、意識障害等、脳血管障害が疑われる症状についての観察を十分に行ってください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準 (p.9)**を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現状況】

成人を対象としたX2201試験における脳血管障害の副作用の発現状況は以下の通りでした*。

副作用	全体 (n=196)		
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)
脳血管障害	1 (0.5)	0	46.0日 (46-46)
頭蓋内出血	1 (0.5)	0	—

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

小児を対象としたX2101試験 (パートC・D) 及びG2201試験における脳血管障害の副作用の発現は認められませんでした。

(8) 有棘細胞癌

タフィンラーで 注意を要する副作用

メキニストで 注意を要する副作用

- 皮膚有棘細胞癌などの有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）があらわれることがあります。
- X2201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が高い傾向が認められました（皮膚有棘細胞癌：5.5%、扁平上皮癌：5.5%）。
- 投与開始前及び投与中は定期的に皮膚の状態を確認してください。
- 患者には、全身の皮膚を観察し、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指導してください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

- 異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
- 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ます。

【発現状況】

成人を対象としたX2201試験における皮膚の扁平上皮癌の副作用の発現状況は以下の通りでした*。

副作用	有毛細胞白血病 (n=55)	固形腫瘍 (n=141)	全体 (n=196)		
	全Grade n(%)	全Grade n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現時期 中央値(範囲)
ケラトアkantomaを含む 皮膚の扁平上皮癌	6(10.9)	0	6(3.1)	2(1.0)	596.0日 (142-1,853)
皮膚有棘細胞癌	3(5.5)	0	3(1.5)	2(1.0)	—
扁平上皮癌	3(5.5)	0	3(1.5)	0	—

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

小児を対象としたX2101試験(パートC・D)及びG2201試験における皮膚の扁平上皮癌の副作用の発現は認められませんでした。

(9) 有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍

タフィンラーで 注意を要する副作用

メキニストで 注意を要する副作用

- 有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍があらわれることがあります。
- X2201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）の発現頻度が高い傾向が認められました（基底細胞癌：12.7%）。
- 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ことから、RAS遺伝子変異を有する悪性腫瘍の危険性が増加するおそれがあります。
- 投与開始前及び投与中は定期的に皮膚の状態を確認してください。
- 患者には、全身の皮膚を観察し、皮膚の異常に気づいた場合には速やかに医師に相談するよう指導してください。
- 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、血液検査等を定期的に行うなど、患者の状態について十分に観察してください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

- 異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
- 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の継続が可能です。

【発現状況】

成人を対象としたX2201試験における有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の副作用の発現状況は以下の通りでした*。

副作用	有毛細胞白血病 (n=55)	固形腫瘍 (n=141)	全体 (n=196)		
	全Grade n(%)	全Grade n(%)	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	発現時期 中央値(範囲)
有棘細胞癌以外の 二次性悪性腫瘍	8(14.5)	1(0.7)	9(4.6)	4(2.0)	378.0日 (142-1,399)
基底細胞癌	7(12.7)	0	7(3.6)	2(1.0)	—
膀胱新生物	1(1.8)	0	1(0.5)	1(0.5)	—
慢性リンパ性白血病	1(1.8)	0	1(0.5)	1(0.5)	—
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1(1.8)	0	1(0.5)	1(0.5)	—
子宮頸部腺癌	0	1(0.7)	1(0.5)	0	—

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

小児を対象としたX2101試験(パートC・D)及びG2201試験における有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の副作用の発現は認められませんでした。

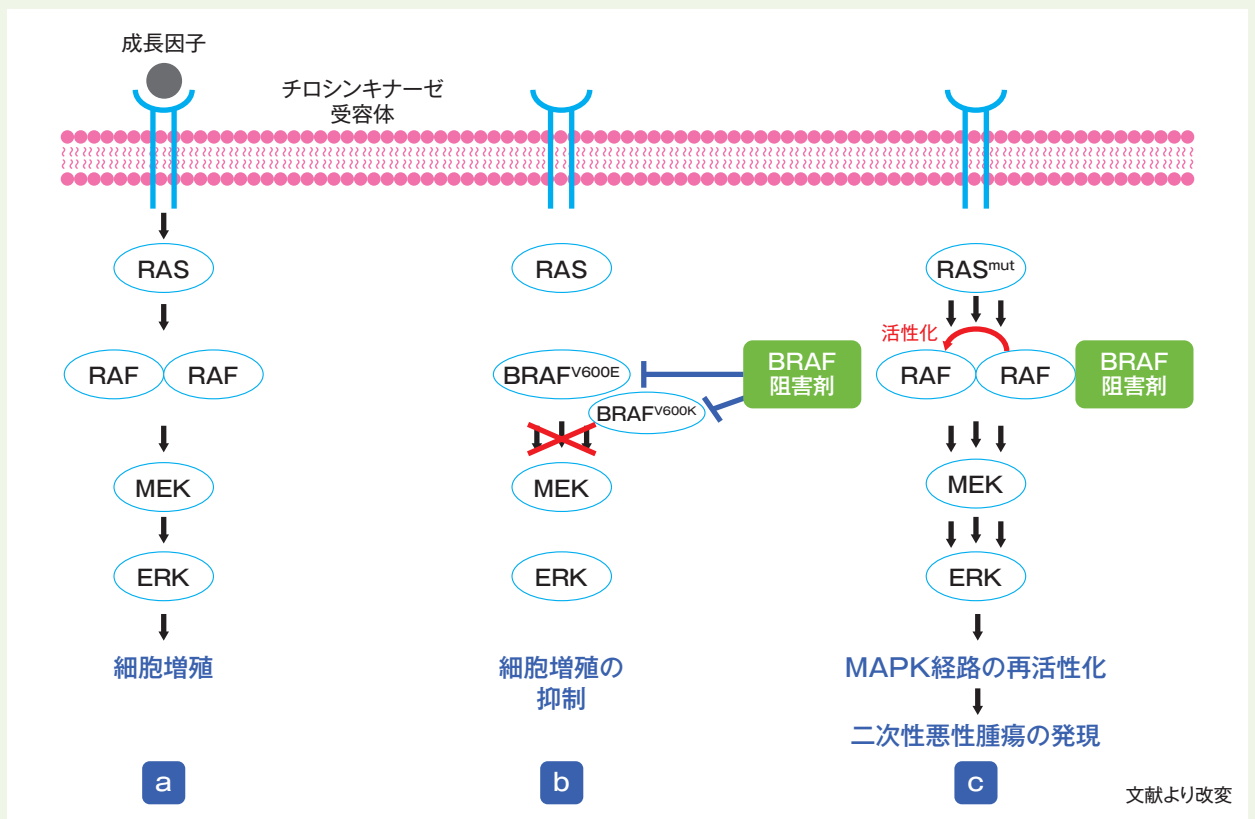
2 注意を要する副作用とその対策

二次性悪性腫瘍の発生メカニズム

RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) 経路は、正常細胞及び種々のがん細胞の分化・増殖において重要なシグナル伝達経路です。通常は成長因子受容体のシグナルを受けてRASが活性化され、シグナル伝達が行われます。RASの下流に位置するRAFには3種類 (A、B及びC) のサブタイプが知られており、2量体を形成して下流のMEKへシグナルを伝達します **a**。BRAFの活性型変異であるV600EやV600Kなどでは、BRAF野生型に比べキナーゼ活性が高く、RASの活性化に関係なく恒常的にMEK/ERKにシグナルを伝達します。タフィンラーはV600変異陽性のBRAFに結合して阻害することにより、下流のMEK/ERK経路を阻害します **b**。

一方で、変異型RASが認められている細胞では、成長因子のシグナルなしにRASが活性化しており、RAFの二量体形成を誘導します。タフィンラーをはじめとするBRAF阻害剤はRAF二量体の一方に結合することにより、薬剤の結合していないもう一方のRAFの活性化を促進し、MAPK経路を再活性化すると考えられています **c**。

このように、タフィンラーを投与している患者の細胞にRAS遺伝子変異が起こると、二次性悪性腫瘍が発生する危険性があると考えられています。またRAS遺伝子変異を有する悪性腫瘍患者にタフィンラーを投与すると、腫瘍が増悪する可能性があります。



文献より改変

参考文献

- 1) Tentori, L. et al. : Trends Pharmacol. Sci. 2013; 34(12): 656-666
- 2) Gibney, G.T. et al. : Nat. Rev. Clin. Oncol. 2013; 10(7): 390-399
- 3) Sullivan, R.J. et al. : Eur. J. Cancer 2013; 49(6): 1297-1304
- 4) Weeraratna, A.T. : N. Engl. J. Med. 2012; 366(3): 271-273

(10) 横紋筋融解症

タフィンラーで
注意を要する副作用

メキニストで
注意を要する副作用

- 横紋筋融解症があらわれることがあります。
- 投与中は、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意してください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準 (p.9)**を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現状況】

成人を対象としたX2201試験における横紋筋融解症の副作用の発現状況は以下の通りでした*。

副作用	全体 (n=196)		
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)
横紋筋融解症	5 (2.6)	1 (0.5)	83.0日 (57-532)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.6)	0	—
横紋筋融解症	1 (0.5)	1 (0.5)	—

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

小児を対象としたX2101試験 (パートC・D) 及びG2201試験の併合解析における横紋筋融解症の副作用の発現状況は以下の通りでした*。

副作用	全体 (n=174)		
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)
横紋筋融解症	3 (1.7)	2 (1.1)	386日 (134-723)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	3 (1.7)	2 (1.1)	—

*X2101試験 (パートC・D) の48例及びG2201試験のHGGコホート41例、LGGコホート85例の計174例における発現状況

(11) 間質性肺疾患

タフィンラーで
注意を要する副作用

メキニストで
注意を要する副作用

- 間質性肺疾患があらわれることがあります。
- 患者には、発熱、から咳、息苦しい、息切れ等の症状の発現に十分に注意し、異常が認められた場合は、速やかに医師に相談するよう指導してください。
- 投与前及び投与中は初期症状の確認、胸部画像検査、血液検査 (KL-6、SP-D等) 等の実施を考慮してください。
- 症状が認められた場合には、胸部CT画像検査、動脈血液ガス分析等を実施してください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

胸部画像検査 (胸部X線、胸部CT検査)、動脈血液ガス分析等により、間質性肺疾患を疑う異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準 (p.9)** を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現状況】

成人を対象としたX2201試験における間質性肺疾患の副作用の発現状況は以下の通りでした*。

副作用	全体 (n=196)		
	全Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)	発現時期 中央値 (範囲)
肺臓炎/間質性肺疾患	3 (1.5)	0	346.0日 (334-362)
間質性肺疾患	1 (0.5)	0	—
肺臓炎	1 (0.5)	0	—
肺肉芽腫	1 (0.5)	0	—

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

小児を対象としたX2101試験 (パートC・D) 及びG2201試験における間質性肺疾患の副作用の発現は認められませんでした。

(12) その他注意すべき副作用(皮膚障害、体重増加)

タフィンラーで
注意を要する副作用

メキニストで
注意を要する副作用

・皮膚障害

- 発疹、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群(PPES)、丘疹性皮疹などの皮膚障害があらわれることがあります。
- X2201試験では、196例中123例(59.7%)に皮膚障害が認められ、Grade 3以上は6例でした。

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準(p.9)**を参考に休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。

- ➔ **付録 国際共同第Ⅱ相臨床試験(X2201試験)における皮疹に対するマネジメントと用量調整のガイダンス及び中止基準参照 (p.41)**

参考：国際共同第Ⅱ相臨床試験(X2201試験)における皮膚障害に対する推奨マネジメント(抜粋)

- 皮膚障害の発現予防：日焼け止めを使用し、できる限り日光を浴びないようにし、必要に応じてアルコール無添加の皮膚軟化クリーム、外用ステロイド及び抗生物質を使用する。
- 皮膚障害が発現した場合の対処法：そう痒部位への冷湿布及び経口抗ヒスタミン剤の使用等を行う。
- 手足皮膚反応が発現した場合の対処法：生活スタイルの変更や対症療法を行う。

- ➔ **付録 国際共同第Ⅱ相臨床試験(X2201試験)における皮疹に対するサポータティブケアのガイドライン、手足皮膚反応に対するマネジメントのガイドライン参照 (p.42)**

・体重増加

- 体重増加があらわれることがあります。
- G2201試験において、HGGコホートでは41例中3例(7.3%)に体重増加が認められ、Grade 3以上は1例(2.4%)でした。
- G2201試験において、LGGコホートでは73例中8例(11.0%)に体重増加が認められ、Grade 3以上は5例(6.8%)でした。

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準(p.9)**を参考に休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。

3 Q&A

Q メキニストを1日2回に分けて投与してもよいですか？

A 1日2回に分けて投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。1日2回に分けての投与は推奨できません。

Q 飲み忘れた場合はどのように対処すればよいですか？

A	タフィンラー	メキニスト
	<ul style="list-style-type: none"> 飲み忘れに気付いた時間が、次の投与まで6時間以上ある場合には、すぐに投与してください。ただし、6時間を下回っている場合はその回の服用は止め、次の回の投与時間に1回分だけ服用してください。 	<ul style="list-style-type: none"> 飲み忘れに気付いた時間が、次の投与まで12時間以上ある場合には、すぐに投与してください。ただし、12時間を下回っている場合は、次の日の投与時間に1回分だけ服用してください。

Q 肝機能障害のある患者に投与する際に、注意する点がありますか？

A	タフィンラー	メキニスト
	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害の患者ではタフィンラー、メキニストの代謝が低下し、曝露量が増加する可能性があります。投与開始前及び投与開始後は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態に十分注意してください。 	

タフィンラー				
	<ul style="list-style-type: none"> 母集団薬物動態解析の結果より、軽度の肝機能障害患者ではタフィンラーの曝露量が増加する可能性は低いことが示されています。一方、中等度以上の肝機能障害患者においては投与経験が限られていることから、慎重な投与が必要です。 			

メキニスト				
	<ul style="list-style-type: none"> 外国人の肝機能の異なる患者に反復経口投与した時の薬物動態パラメータの結果より、軽度の肝機能障害患者ではメキニストの曝露量が増加する可能性は低いことが示されています。一方、中等度以上の肝機能障害患者においては投与経験が限られていることから、慎重な投与が必要です。 			

外国人の肝機能^{注1)}の異なる患者にメキニストを反復経口投与したときの血漿中トラメチニブの薬物動態パラメータ

肝機能	例数 (n)	投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-24h} (hr*ng/mL)
正常	10	2	26.149 (38.03)	449.54 (32.76)
軽度	6	2	26.196 (58.85)	352.113 (49.73)
中等度	2	1.5 ^{注2)}	13.00、14.10	212.41、248.47
	1	2	14.60	320.50
重度	2	1 ^{注2)}	7.57、12.00	114.79、165.57
	1	1.5 ^{注2)}	7.43	118.37

幾何平均値±(幾何変動係数%)、n=1又は2の場合は個別値

注1) NCI分類

注2) メキニストの承認用法・用量は、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、空腹時に経口投与である。

Q 副作用発現時にどちらの薬剤を減量、休薬又は中止すればよいですか？

A 原則として、両剤を同時に減量、休薬、又は中止してください。

<参考>

X2201試験では、副作用が発現した場合、以下の例外を除き、両剤を同時に減量、休薬又は中止する規定となっていました。

例外：

- タフィンラーのみ用量調節を必要とする場合：発熱、ぶどう膜炎
- メキニストのみ用量調節を必要とする場合：網膜静脈閉塞又は網膜色素上皮剥離、肺臓炎

Q 成人又は小児に投与した場合の薬物動態はどうなっていますか？

A

タフィンラー

- 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1日目、21日目の薬物動態パラメータは以下の通りでした。

	投与量 (mg)	例数	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)
成人 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) * ¹
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)

*¹ : n=5

- 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、①26kg以上38kg未満の患者に75mg、②38kg以上43kg未満の患者に100mg、③43kg以上51kg未満の患者に125mg、④51kg以上の患者に150mgをそれぞれ1日2回反復経口投与した際の、ダブラフェニブCmax($\mu\text{g}/\text{mL}$)及びAUC_{0-12h}($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)の中央値は、①1.29及び4.35、②1.48及び5.20、③1.65及び6.05ならびに④1.50及び5.25と推定されました。
- 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、①17kg未満の患者に2.5mg/kg、②17kg以上26kg未満の患者に2.5mg/kg、③26kg以上38kg未満の患者に2.5mg/kg、④38kg以上51kg未満の患者に2.5mg/kg、⑤51kg以上の患者に150mgをそれぞれ1日2回反復経口投与した際の、ダブラフェニブのCmax($\mu\text{g}/\text{mL}$)及びAUC_{0-12h}($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)の中央値は、①1.25及び3.70、②1.37及び4.41、③1.42及び4.77、④1.47及び4.97ならびに⑤1.38及び4.90と推定されました。

メキシスト						
成人	<ul style="list-style-type: none"> 日本人固形癌患者にダブラフェニブ併用下でトラメチニブ2mgを単回及び反復経口投与したときの1日目、21日目の薬物動態パラメータは以下の通りでした。 					
		例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ^{※2} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
	1日目	6	7.82 (112)	0.97 (0.9-23.8)	376 ^{※3} (23.1)	82.9 ^{※3} (46.8)
21日目	6	32.5 (20.2)	1.2 (0.9-5.9)	448 (25.5)	—	
幾何平均値(変動係数%)、Tmaxは中央値(最小値-最大値) ※2：1日目はAUC _{inf} 、21日目はAUC _{0-24h} ※3：n=5						
小児	<ul style="list-style-type: none"> 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95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、①26kg以上38kg未満の患者に1mg、②38kg以上51kg未満の患者に1.5mg、③51kg以上の患者に2mgをそれぞれ1日1回反復経口投与した際の、トラメチニブのCmax (ng/mL) 及びAUC_{0-24h} (ng·hr/mL) の中央値は、①15.3及び256.4、②19.8及び345.1ならびに③21.1及び381.5と推定されました。 					
	<ul style="list-style-type: none"> 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244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、①17kg未満の患者に0.038mg/kg、②17kg以上26kg未満の患者に0.038mg/kg、③26kg以上38kg未満の患者に0.032mg/kg、④38kg以上51kg未満の患者に0.032mg/kg、⑤51kg以上の患者に2mgをそれぞれ1日1回反復経口投与した際の、トラメチニブのCmax (ng/mL) 及びAUC_{0-24h} (ng·hr/mL) の中央値は、①18.1及び216.9、②21.4及び274.1、③21.1及び291.5、④24.0及び347.8ならびに⑤26.0及び399.8と推定されました。 					

別添

1. 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201 試験) における選択・除外基準
2. 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G2201 試験) における選択・除外基準
3. 患者説明
4. Grade分類 (CTCAE v4.0)
5. 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201 試験) における左室駆出率 (LVEF) 低下に対する用量調整のガイダンス及び中止基準

<付録>

- ・ 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201 試験) における皮疹に対するマネジメントと用量調整のガイダンス及び中止基準
- ・ 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201 試験) における皮疹に対するサポータティブケアのガイドライン、手足皮膚反応に対するマネジメントのガイドライン

1. 国際共同第II相臨床試験 (X2201試験) における選択・除外基準

主な選択基準*	
	<p>BRAF V600E変異陽性の腫瘍を有することが確認された患者で、使用可能な標準治療及び他の治療の選択肢がないと判断された進行性腫瘍を有する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 年齢18歳以上の男性又は女性患者 ● Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の評価尺度に基づくperformance statusが2以下の患者 ● 甲状腺未分化癌、胆道癌、消化管間質腫瘍、小腸癌：RECIST v1.1に基づく測定可能病変が1つ以上ある患者 ● WHO Grade 1又は2の神経膠腫：RANO 2011基準による治験責任医師に基づく判定 (CR+PR+MR) ● WHO Grade 3又は4の神経膠腫：RANO 2010基準による治験責任医師に基づく判定 (CR+PR) ● 有毛細胞白血病：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) <p><甲状腺未分化癌コホート></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 高分化甲状腺癌内から発生した甲状腺未分化癌及び別の組織型の甲状腺癌の一部としての甲状腺未分化癌も含む、組織学的又は細胞学的に確認された切除不能の転移性甲状腺未分化癌の患者で、以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 過去に原発性腫瘍に対する外部放射線照射療法又は手術を受けている患者 ・ 外科切除により小さな原発性腫瘍が完全に摘出され、放射線治療の適応とならない (転移性病変のみ) 患者、又は頸部腫瘍に対する放射線照射もしくは手術の必要がない転移性疾患の患者 <p><胆道癌コホート></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 組織学的又は細胞学的に確認された切除不能、転移性、又は局所進行性もしくは再発性の胆道又は胆嚢腺癌の患者で、以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ ゲムシタビンベースの化学療法で病勢進行した患者 ・ 標準的な支持療法及び減量にもかかわらずゲムシタビンベースの化学療法に対して不耐容の患者 <p><消化管間質腫瘍コホート></p> <ul style="list-style-type: none"> ● c-Kit及びPDGFRA野生型の消化管間質腫瘍が組織学的に確認され、転移性もしくは局所進行性、切除不能、又は術後再発が認められた患者で、以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ チロシンキナーゼ阻害薬投与で病勢進行した患者 ・ 標準的な支持療法及び減量にもかかわらずチロシンキナーゼ阻害薬投与に対して不耐容の患者 <p><小腸癌コホート></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 組織学的に確認された転移性又は局所進行性の小腸癌、膨大部癌又は膨大部周囲癌の患者で、以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 化学療法 (1レジメン) で病勢進行した患者 ・ 標準的な支持療法及び減量にもかかわらず化学療法 (1レジメン) に対して不耐容の患者 <p><低グレード神経膠腫 (WHO Grade 1又は2の神経膠腫) コホート></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 組織学的に確認された再発性又は進行性のWHO Grade 1又は2の神経膠腫の患者 ● Response assessment for neuro-oncology (RANO) 効果判定基準による測定可能な非増強病変が認められた患者 (毛様細胞性星細胞腫については増強病変も可) ● WHO Grade 2の神経膠腫の場合は、化学療法の適応とならない患者 <p><高グレード神経膠腫 (WHO Grade 3又は4の神経膠腫) コホート></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 組織学的に確認された再発性又は進行性のWHO Grade 3又は4の神経膠腫の患者 ● 放射線治療及び一次化学療法又は化学放射線療法による前治療歴を有する患者 ● RANO効果判定基準による測定可能な病変が認められた患者 <p><有毛細胞白血病コホート></p> <ul style="list-style-type: none"> ● WHOの形態学的及び免疫表現型基準のリンパ系腫瘍の分類において、組織学的に確認された有毛細胞白血病患者で、以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ プリンアナログ (ベントスタチン、クラドリピン又はフルダラビン) による一次治療後1年以内に無効又は病勢進行となった治療抵抗性の患者 ・ 2種類以上の前治療後に再発した再発性の患者 ● 末梢血又は骨髓穿刺液又は骨髓生検検体中に白血病細胞が確認された患者で、以下の条件に1つ以上該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 巨大 / 症候性脾腫 ・ ヘモグロビン < 10g/dL ・ 血小板数 < 100 × 10⁹/L ・ 絶対好中球数 (ANC) < 1 × 10⁹/L <p>日和見感染が認められた場合は、感染が適切に管理され、臨床的に安定している患者</p>
	<p>*多発性骨髄腫コホートの記載は割愛</p>
主な除外基準	
	<ul style="list-style-type: none"> ● BRAF阻害剤又はMEK阻害剤による治療歴を有する患者 ● 活性化RAS変異が確認された悪性腫瘍の既往を有する患者 ● 症候性の脳転移 (神経膠腫を除く) ● 症候性又は未治療の髄膜又は脊髄圧迫 ● 間質性肺疾患又は肺臓炎 ● 左室駆出率が基準値下限を下回る患者を含む心血管系リスクの既往又は所見を有する患者

治療の流れ

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添

2. 国際共同第II相臨床試験 (G2201試験) における選択・除外基準

主な選択基準
<p>HGG (高悪性度神経膠腫) コホート: 過去に標準治療を1種類以上受けた <i>BRAF</i> V600変異陽性の再発又は難治性HGGを有する小児及び青少年患者</p> <p>LGG (低悪性度神経膠腫) コホート: 切除不能かつ進行性の <i>BRAF</i> V600変異陽性LGGの小児及び青少年患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 生後12ヵ月以上18歳未満の患者。6歳未満は登録時の体重が7kg以上、6歳以上は登録時の体重が10kg以上の患者 <HGGコホート> フロントライン治療後に再発又は進行したか無効であった患者。なお、仮定されるフロントライン治療は、最適な外科的アプローチ (生検又は切除) と放射線療法及び/又は化学療法の併用 <LGGコホート> 外科的切除後に進行が認められたか、又は手術適応がなく進行に伴う神経学的障害のリスクのために初回全身療法を開始する必要がある患者 WHO2016年分類に基づきHGG又はLGGと実施医療機関で判定された患者 <ul style="list-style-type: none"> <HGGコホート> 組織学的診断でHGG (グレードIII又はIVの神経膠腫) と判定された患者 (退形成性多形黄色星状細胞種 [aPXA] 及び退形成性神経節膠腫を含む) <LGGコホート> 組織学的診断でLGG (グレードI又はIIの神経膠腫) と判定された患者 各国の検査機関又は治験依頼者の指定する中央標準検査機関 (各国で <i>BRAF</i> V600検査が実施できない場合) で判定された <i>BRAF</i> V600変異陽性腫瘍を有する患者 有効性評価に用いるための、直交する2つの最小直径が画像スライス厚の2倍以上の測定可能病変を有していることが、実施医療機関及び中央判定で確定された患者 Karnofsky/Lansky尺度によるPerformance Statusスコアが50%以上の患者 妊娠可能な女性の場合、許容可能な避妊法を使用する意思があり、Day1前28日以内に実施した血清妊娠検査の結果が陰性の患者 増殖因子の投与を受けていない状態で、中央検査機関又は実施医療機関の検査機関での検査結果から適切な骨髄機能を有する患者 適切な腎機能、肝機能及び心機能を有する患者 グルココルチコイドの投与を受けている場合は、治験薬初回投与前の少なくとも7日間にわたって用量が安定又は減量している患者

主な除外基準
<ul style="list-style-type: none"> <i>BRAF</i> V600変異陽性HGG又はLGG以外の悪性腫瘍を有する患者 過去にRAF阻害剤、MEK阻害剤、ERK阻害剤の投与を受けたことがある患者 <HGGコホート> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬の初回投与前3週間以内に抗腫瘍療法又は治験段階の薬剤の投与を受けた患者 治験薬の初回投与前3ヵ月以内に中枢神経系の神経膠腫病変に対する放射線療法を受け、画像上で照射領域の外側に明らかな進行を認めない患者 <LGGコホート> <ul style="list-style-type: none"> 登録前に全身抗腫瘍療法 (化学療法、免疫療法、生物学的治療又はワクチン療法) 又は治験段階の薬剤の投与を受けた患者 中枢神経系の神経膠腫病変に対する放射線療法歴を有する患者 RASの活性化変異が確認された悪性腫瘍又は <i>BRAF</i>-<i>KIAA1549</i> などの <i>BRAF</i> 融合を伴う悪性腫瘍の既往がある患者、又は神経線維腫1と診断された患者 過去の抗腫瘍療法 (major surgeryを含む) による毒性がNCI CTCAE第4.03版による判定でGrade 2以下に軽快していない患者。ただし、治験薬の既知の安全性/毒性プロファイルから、臨床的に重要ではないと治験責任 (分担) 医師が判断した毒性を除く 治験薬及び治験薬の添加物と同様の化学的又は生化学的組成を有する化合物によるアレルギー反応の既往を有する患者 <LGGコホート> <ul style="list-style-type: none"> アレルギー反応の既往もしくはカルボプラチン又はビンクリスチンの禁忌がある患者 治験薬の初回投与前3ヵ月以内に自家又は同種幹細胞移植を受けた患者 重大な安全性のリスクを示す心疾患の既往又は現在の診断を有する患者 コントロール不良な病態、精神的、家庭的、社会的又は地理的条件により治験実施計画書の順守が困難な患者、又は治験実施計画書の手順に従う意思がないか、従うことができない患者 薬剤の吸収を大きく妨げる活動性の消化器疾患又はその他の状態 (例: 小腸又は大腸切除) を有する患者 B型肝炎ウイルス又はC型肝炎ウイルス感染の既往を有する患者 妊娠可能な患者。ただし、治験薬の投与期間中に加えて、メキニストの単独投与又はタフィンラーとメキニストの併用投与終了後16週間とタフィンラーの単独投与終了後2週間のうちいずれか長い方の期間、極めて効果的な避妊法を使用する場合を除く 妊婦又は母乳で授乳中の患者 性的活動性のある男性患者で、治験参加中及び治験薬投与終了後16週間コンドームを用いること、この期間に子どもをもうけないことに同意が得られない患者 網膜静脈閉塞症又は中心性漿液性脈絡網膜症の既往を有するか、現時点で所見が認められる患者

治療の流れ

投与にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q & A

別添

3. 患者説明

タフィンラーとメキニストの併用療法を受ける患者及びその家族に対しては、投与前に必ず治療法や有効性・安全性について十分に説明し、同意を得た上で投与を開始してください。また、発現する可能性のある副作用についても、具体的な説明を行ってください。

【タフィンラー及びメキニストについて】

タフィンラーとメキニストは、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（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及び*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫に対して、併用で投与する治療薬です。

【有効性】

タフィンラーとメキニストの併用療法は、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*等（18歳以上）、*BRAF* V600変異を有する初回化学療法適用となるLGG患者（1歳以上18歳未満）を対象とした臨床試験において、抗腫瘍効果が認められています。

*プリンアナログによる一次治療に不応もしくは当該治療の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

【注意を要する副作用と対応】

タフィンラーとメキニストの併用投与により次のような副作用が発現することがあります。

注意を要する副作用	説明のポイント
● 発熱	発熱があらわれることがありますので、熱がある場合、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がある場合は、速やかに医師に相談するよう指導してください。
● 好中球減少症、白血球減少症	好中球減少症、白血球減少症があらわれることがありますので、定期的な検査が必要な場合があることを説明してください。
● 皮膚障害	発疹等の皮膚障害があらわれることがありますので、全身の皮膚を注意深く観察し、気になる症状がみられた場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。
● 心障害	心不全、左室機能不全、駆出率減少等の心障害があらわれることがありますので、呼吸困難、息切れ、むくみなどの症状がみられた場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。また、必要に応じて心臓の検査が行われることがあることを説明してください。
● 眼障害	ぶどう膜炎、網脈絡膜症や網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離等の重篤な眼障害があらわれることがありますので、定期的な検査が必要になることを説明し、眼の異常を感じた場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。
● 肝機能障害	肝機能障害があらわれることがありますので、定期的な検査が必要になることを説明してください。
● 脳血管障害	脳出血等の脳血管障害があらわれることがありますので、片側麻痺、頭痛、悪心、言語障害、痙攣、意識障害等の症状がみられる場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。
● 二次発癌	有棘細胞癌、原発性悪性黒色腫、皮膚以外の悪性腫瘍等があらわれることがありますので、全身の皮膚などを注意深く観察し、異常がみられた場合には速やかに医師に相談するよう指導してください。
● 間質性肺疾患	間質性肺疾患があらわれることがありますので、発熱、から咳、息苦しい、息切れ等の症状がみられる場合には、速やかに医師に相談するよう指導してください。
● 横紋筋融解症	横紋筋融解症があらわれることがありますので、筋肉痛、手足のしびれ、脱力感等の症状がみられる場合は、速やかに医師に相談するよう指導してください。

【その他の注意】

タフィンラー	メキニスト
<ul style="list-style-type: none"> ● 男性患者には、タフィンラー服用中及び最終服用後2週間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明してください。 ● 妊娠する可能性のある患者には、タフィンラー服用中及び最終服用後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用するよう指導してください。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 妊娠中の患者に投与する場合、及び投与中に妊娠した場合には、胎児に対する危険性を患者に説明してください。 ● 妊娠する可能性のある患者には、メキニスト服用中及び最終服用後16週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
タフィンラー・メキニスト共通	
<p>幼若動物を用いた試験において、いずれの薬剤でも骨格成熟や性成熟に対する影響が報告されています。18歳未満の患者に投与する場合、成長発達に及ぼす影響を含め安全性について説明してください。</p>	

【保存方法】

タフィンラー	メキニスト
<p>タフィンラーカプセル</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 室温で保存します。 <p>タフィンラー小児用分散錠</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 室温で保存します。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よう指導してください。分散後は30分以内に服用し、30分以上経過した場合は服用せずに廃棄するよう指導してください。 	<p>メキニスト錠</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 遮光して、25℃以下で保存します。光及び湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器に入れて保管してください。また使用の都度、容器を密栓するよう指導してください。 <p>メキニスト小児用ドライシロップ</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 遮光して、2~8℃で保存します。調製後のシロップ剤は、25℃以下で遮光保存し、凍結させないよう指導してください。調製後のシロップ剤は、使用の都度密栓し、調製日から35日以内に使用するよう指導してください。また、調製から35日を経過した場合は、シロップ剤を廃棄するよう指導してください。

適切かつ安全にご使用いただくために、各種資材を用意しています。
患者及び家族へのインフォームド・コンセントにご利用ください。

「タフィンラーとメキニストを服用される方とご家族へ ぜひ知っておいていただきたいこと」

- 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



※図はイメージです。

4. Grade分類 (CTCAE v4.0)

治療の流れ

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添

本編参照頁		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
心障害 (p.14)	駆出率減少	—	安静時駆出率 (EF) が50~40%;ベースラインから10~20%低下	安静時駆出率 (EF) が<40~20%;ベースラインから>20%低下	安静時駆出率 (EF) <20%
	左室収縮機能障害	—	—	心拍出量の低下により症状があるが治療に反応するもの	心拍出量の低下により心不全が治療に反応しないまたはコントロール不良;心室補助装置や静脈内昇圧剤のサポートまたは心臓移植を要する
	心不全	症状はないが、検査値 (例:BNP [脳性ナトリウム利尿ペプチド]) や画像検査にて心臓の異常がある	軽度から中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症;治療を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する (例:持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)
	動悸	軽度の症状がある;治療を要さない	治療を要する	—	—
肝機能障害 (p.16)	アルカリホスファターゼ増加	>ULN~2.5×ULN	>2.5~5.0×ULN	>5.0~20.0×ULN	>20.0×ULN
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	>ULN~3.0×ULN	>3.0~5.0×ULN	>5.0~20.0×ULN	>20.0×ULN
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	>ULN~2.5×ULN	>2.5~5.0×ULN	>5.0~20.0×ULN	>20.0×ULN
	GGT (γ-グルタミルトランスフェラーゼ) 増加	>ULN~2.5×ULN	>2.5~5.0×ULN	>5.0~20.0×ULN	>20.0×ULN
	血中ビリルビン増加	>ULN~1.5×ULN	>1.5~3.0×ULN	>3.0~10.0×ULN	>10.0×ULN
肝不全	—	—	羽ばたき振戦;軽度の脳症;身の回りの日常生活動作の制限	中等度から高度の脳症;昏睡;生命を脅かす	
発熱 (p.17)	発熱	38.0~39.0℃	>39.0~40.0℃	>40.0℃が≤24時間持続	>40.0℃が>24時間持続
	インフルエンザ様症状	軽度のインフルエンザ様症状がある	中等度の症状がある;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある;身の回りの日常生活動作の制限	—
眼障害 (p.20)	網膜剥離	症状がない	滲出性で視力が0.5以上	裂孔原性または滲出性の剥離;外科的処置を要する;視力の低下 (0.5未満, 0.1を超える)	罹患眼の失明 (0.1以下)

本編 参照頁		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
眼障害 (p.20)	霧視	治療を要さない	症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限	—
	ぶどう膜炎	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ	前部ぶどう膜炎; 内科的治療を要する	後部または全ぶどう膜炎;	罹患眼の失明 (0.1以下)
	網膜血管障害	—	外用薬の投与を要する	硝子体内投薬を要する; 外科的処置を要する	—
	網膜症	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ	症状があり, 中等度の視力の低下を伴う (0.5以上); 身の回り以外の日常生活動作の制限	症状があり, 顕著な視力の低下を伴う (0.5未満); 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	罹患眼の失明 (0.1以下)
	羞明	症状があるが日常生活動作の制限がない	身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限	—
	眼乾燥	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 潤滑剤で改善する軽度の症状がある	症状がある; 複数薬剤での治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	視力低下 (0.5未満); 身の回りの日常生活動作の制限	—
静脈血栓塞栓症 (p.21)	血栓塞栓症	静脈血栓症 (例: 表在性血栓症)	静脈血栓症 (例: 合併症のない深部静脈血栓症); 内科的治療を要する	血栓症 (例: 合併症のない肺塞栓症 (静脈), 心内塞栓 (動脈) のない血栓症); 内科的治療を要する	生命を脅かす (例: 肺塞栓症, 脳血管イベント, 動脈系循環不全); 循環動態が不安定または神経学的に不安定; 緊急処置を要する
脳血管障害 (p.22)	脳卒中	症状がない, または軽度の神経障害がある; 画像所見のみ	中等度の神経障害がある	高度の神経障害がある	生命を脅かす; 緊急処置を要する
横紋筋融解症 (p.26)	CPK増加	>ULN~2.5×ULN	>2.5×ULN~5×ULN	>5×ULN~10×ULN	>10×ULN
間質性肺疾患 (p.27)	肺臓炎	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	症状がある; 内科的治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 酸素を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する (例: 気管切開/挿管)
皮膚障害 (p.28)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎 (例: 紅斑, 浮腫, 角質増殖症)	疼痛を伴う皮膚の変化 (例: 角層剥離, 水疱, 出血, 浮腫, 角質増殖症); 身の回り以外の日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の皮膚の変化 (例: 角層剥離, 水疱, 出血, 浮腫, 角質増殖症); 身の回りの日常生活動作の制限	—

治療の流れ

投与にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q & A

別添

本編参照頁		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
皮膚障害 (p.28)	ざ瘡様皮疹	体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10~30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない;社会心理学的な影響を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない;身の回りの日常生活動作の制限;経口抗菌薬を要する局所の重複感染	紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの程度の面積を占めるかによらず、そう痒や圧痛の有無も問わないが、静注抗菌薬を要する広範囲の局所の二次感染を伴う;生命を脅かす
	斑状丘疹状皮疹	症状(例:そう痒,熱感,ひきつれ)の有無は問わない,体表面積の<10%を占める斑状疹/丘疹	症状(例:そう痒,熱感,ひきつれ)の有無は問わない,体表面積の10~30%を占める斑状疹/丘疹;身の回り以外の日常生活動作の制限	症状の有無は問わない,体表面積の>30%を占める斑状疹/丘疹;身の回りの日常生活動作の制限	—
	丘疹膿疱性皮疹	体表面積<10%に及ぶ丘疹および/または膿疱.そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10~30%に及ぶ丘疹および/または膿疱.そう痒や圧痛の有無は問わない;社会心理学的な影響を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%に及ぶ丘疹および/または膿疱.そう痒や圧痛の有無は問わない;身の回りの日常生活動作の制限;重複感染を伴い経口の抗菌薬を要する	体表面積のすべてに及ぶ丘疹および/または膿疱.そう痒や圧痛の有無は問わない;重複感染を伴い抗菌薬の静脈内投与を要する;生命を脅かす
	皮膚乾燥	体表面積の<10%を占めるが紅斑やそう痒は伴わない	体表面積の10~30%を占め,紅斑またはそう痒を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占め,そう痒を伴う;身の回りの日常生活動作の制限	—
	そう痒症	軽度または限局性;局所治療を要する	激しいまたは広範囲;間欠性;掻破による皮膚の変化(例:浮腫,丘疹形成,擦過,苔癬化,滲出/痂皮);内服治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	激しいまたは広範囲;常時;身の回りの日常生活動作や睡眠の制限;経口副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制療法を要する	—
	皮膚および皮下組織障害、その他(具体的に記載)	症状がない,または軽度の症状がある;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	中等症;最小限/局所的/非侵襲的治療を要する;年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない;入院または入院期間の延長を要する;活動不能/動作不能;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急の処置を要する
体重増加 (p.28)	体重増加	ベースラインより5~<10%増加	ベースラインより10~<20%増加	ベースラインより≥20%増加	—

Grade 5はすべて省略
ULN:施設基準値上限

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

5. 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201試験) における左室駆出率 (LVEF) 低下に対する用量調整のガイダンス及び中止基準

臨床	LVEF低下又はCTCAE Grade	処置及び用量調整
無症候性	ベースラインから10% (絶対値) を超えるLVEFの低下かつ施設基準値下限を下回る駆出率	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与を中止し、2週間以内に心エコー検査を再度実施する^{※1}。 ● LVEFが発現後4週間以内に回復した場合 (LVEF\geqLLNかつベースラインからの低下幅\leq10% [絶対値] と定義) <ul style="list-style-type: none"> ・ 1レベル減量してメキニストの投与を再開する。 ・ 前の用量レベルでタフィンラーの投与を再開する。 ・ 投与再開から、2、4、8及び12週後に心エコー検査を実施し、その後は12週ごとに実施する。 ● LVEFが4週間以内に回復しない場合 <ul style="list-style-type: none"> ・ 心臓専門医に相談する。 ・ 投与を中止する。 ・ 2、4、8、12及び16週間後又は経過するまで心エコー検査を繰り返し実施する。
症候性 ^{※2}	Grade 3：安静時のLVEFが39~20%又はベースラインから20% (絶対値) を超える低下 Grade 4：安静時のLVEF<20%	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与を中止する。 ● 心臓専門医に相談する。 ● 2、4、8、12及び16週間後又は軽快するまで心エコー検査を繰り返し実施する。

※1：2週間後の心エコー検査でLVEFの回復が認められない場合は、さらに2週間後に心エコー検査を再度実施する。

※2：症状として、呼吸困難、起坐呼吸の他、肺うっ血及び浮腫の他の徴候及び症状等が含まれる。

<付録>

国際共同第Ⅱ相臨床試験(X2201試験)における皮疹に対する
マネジメントと用量調整のガイダンス及び中止基準

CTCAE Grade	有害事象マネジメント	処置及び用量調整
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> • 予防的治療及び対症療法を開始する*1。 • 中等度の強度の外用ステロイドを使用する*2。 • 2週間後に再評価する。 	<ul style="list-style-type: none"> • 現在の用量にてタフィンラー及びメキニストの投与を継続する。 • 至適支持療法にもかかわらず2週間以内に発疹がベースラインのレベルに回復しない場合は、メキニストを1用量レベル減量する*3。
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • 予防的治療及び対症療法を開始する。 • 中等度の強度の外用ステロイドを使用する*2。 • 2週間後に再評価する。 	<ul style="list-style-type: none"> • タフィンラー及びメキニストを1用量レベル減量する。 • 2週間以内に発疹がGrade 1以下に軽快した場合は、元の用量レベルに戻す。 • 2週間以内にGrade 1以下に軽快しなかった場合は、Grade 1以下に軽快するまでタフィンラー及びメキニストを休薬する。 • 減量した用量でタフィンラー及びメキニストの投与を再開する*3。
Grade 3以上	<ul style="list-style-type: none"> • 中等度の強度の外用ステロイドを使用し*2、さらに経口メチルプレドニゾロンを併用する。 • 皮膚科を受診。 	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 1以下に軽快するまでタフィンラー及びメキニストを休薬する。 • 1用量レベル減量して投与を再開する*3,4。 • 4週間以内にGrade 2以下に軽快しない場合は、タフィンラー及びメキニストの投与を中止する。

*1：タフィンラー及びメキニストの投与開始後、最初の6週間に実施することが推奨される。

*2：中等度の強度の外用ステロイド：ヒドロコルチゾン2.5%クリーム又はプロピオン酸フルチカゾン0.5%クリーム

*3：4週間を超える中断後にタフィンラー及びメキニストの投与を再開するにはメディカルリードの承認が必要。

*4：治療再開後、発疹が4週間認められない場合、元の用量レベルに戻してもよい。

<付録>

国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201 試験) における皮疹に対するサポータティブケアのガイドライン、手足皮膚反応に対するマネジメントのガイドライン

発疹に対するサポータティブケアのガイドライン*

ケアの種類	処置
予防策／予防的治療*1	<ul style="list-style-type: none"> ●可能な限り日光を浴びないようにする。 ●皮膚防護係数 (SPF) 15以上の広域スペクトル日焼け防止剤 (二酸化チタン又は酸化亜鉛を含有するもの) を少なくとも1日2回使用する。 ●濃厚でアルコール無添加の皮膚軟化クリーム (例：グリセリンやセトマクロゴール配合のクリーム) を身体の乾燥部位に少なくとも1日2回塗布する。 ●顔面、胸部及び上背部などに、外用ステロイド及び抗生物質を1日2回投与する。 <ul style="list-style-type: none"> ・穏やかな外用ステロイド (例：ヒドロコルチゾン1%クリーム) 又は <ul style="list-style-type: none"> ・外用抗生物質 (例：クリンダマイシン) 又は経口抗生物質 (ドキシサイクリン1回100mgを1日2回、又はミノサイクリン1回100mgを1日2回投与する)
対処ケア*2	<ul style="list-style-type: none"> ●そう痒部位：冷湿布及び経口抗ヒスタミン剤 ●亀裂部位：モンセル液、硝酸銀又は酸化亜鉛配合クリーム ●落屑部位：濃厚な皮膚軟化剤及び低刺激せっけん ●爪周囲：殺菌浴及び強力な局所コルチコステロイドと経口抗生物質の併用。改善が見られない場合は、皮膚科又は外科を受診。 ●感染病変：細菌及び真菌の培養検査を行い、その後、培養検査の結果に基づいて適切な全身性又は外用の抗生物質を投与。

*1：発疹の予防的治療は、治療薬による治療開始後、最初の6週間は実施することを勧める。

*2：発疹/皮膚毒性を発現した場合、皮膚科医による診察を受け、対処ケア/サポータティブケアに対する評価を受けるべきである。

手足皮膚反応に対するマネジメントのガイドライン*

- 生活スタイルの変更：熱いお湯への曝露を少なくする。外傷性の活動 (激しい運動) を避ける。きつめの靴、履物を避ける。皮膚への過剰な摩擦を避ける。厚手の靴下及び手袋の着用。靴のパッドつきのインソールの使用。
- 対症療法：頻繁な保湿クリームの使用。角質溶解剤 (20-40%尿素含有クリーム、6%サリチル酸クリーム、0.1%タズレットクリーム又は5%フルオロウラシルクリーム) の使用。プロピオン酸クロベタゾール0.05%軟膏の使用。疼痛に対し、2%リドカイン外用、及び／又は全身性疼痛治療 (非ステロイド性抗炎症薬：NSAIDs、コデイン及びプレガバリン等) の使用。
- 必要に応じて用量調整を実施する。

*国内未承認の薬剤が含まれます。各製品の最新の添付文書を確認してください。

治療の流れ

投与にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q & A

別添

製造販売(輸入) (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
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026
受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く)

TBF00003ZB0001
2026年2月