

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

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<sup>®</sup>0.5mgメキニスト錠<sup>®</sup>2mgメキニスト<sup>®</sup>小児用ドライシロップ<sup>®</sup>4.7mgMekinist<sup>®</sup> TabletsMekinist<sup>®</sup> Dry syrup for Pediatric

剤形	メキニスト錠0.5mg、2mg：フィルムコーティング錠 メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg：粉末（ドライシロップ）
製剤の規制区分	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）
規格・含量	メキニスト錠0.5mg：1錠中トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 0.5635mg （トラメチニブとして0.5mg）を含有 メキニスト錠2mg：1錠中トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 2.254mg （トラメチニブとして2mg）を含有 メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg：1瓶中トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物5.3mg （トラメチニブとして4.7mg）を含有
一般名	和名：トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物（JAN） 洋名：Trametinib Dimethyl Sulfoxide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：メキニスト錠0.5mg、2mg 2016年 3月28日 メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg 2024年 9月24日 薬価基準収載年月日：メキニスト錠0.5mg、2mg 2016年 5月25日 メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg 2024年11月20日 販売開始年月日：メキニスト錠0.5mg、2mg 2016年 6月 1日 メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg 2024年11月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当 者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9：00～17：30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.drs-net.novartis.co.jp/">https://www.drs-net.novartis.co.jp/</a>

本IFは2024年11月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
専用アプリ「添文ナビ<sup>®</sup>」でGSI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。



(01)1498744369358

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 — (2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	(2)包装	12
I-1 開発の経緯	1	(3)予備容量	12
I-2 製品の治療学的特性	3	(4)容器の材質	12
I-3 製品の製剤学的特性	4	IV-11 別途提供される資材類	12
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	5	IV-12 その他	12
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	6	V. 治療に関する項目	13
(1)承認条件	6	V-1 効能又は効果	13
(2)流通・使用上の制限事項	6	V-2 効能又は効果に関連する注意	14
I-6 RMPの概要	6	V-3 用法及び用量	15
II. 名称に関する項目	7	(1)用法及び用量の解説	15
II-1 販売名	7	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	16
(1)和名	7	V-4 用法及び用量に関連する注意	18
(2)洋名	7	V-5 臨床成績	21
(3)名称の由来	7	(1)臨床データパッケージ	21
II-2 一般名	7	(2)臨床薬理試験	24
(1)和名(命名法)	7	(3)用量反応探索試験	29
(2)洋名(命名法)	7	(4)検証的試験	30
(3)ステム	7	1)有効性検証試験	30
II-3 構造式又は示性式	7	2)安全性試験	50
II-4 分子式及び分子量	7	(5)患者・病態別試験	50
II-5 化学名(命名法)又は本質	7	(6)治療的使用	50
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	7	1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	50
III. 有効成分に関する項目	8	2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	50
III-1 物理化学的性質	8	(7)その他	51
(1)外観・性状	8	VI. 薬効薬理に関する項目	52
(2)溶解性	8	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	52
(3)吸湿性	8	VI-2 薬理作用	52
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	8	(1)作用部位・作用機序	52
(5)酸塩基解離定数	8	(2)薬効を裏付ける試験成績	53
(6)分配係数	8	(3)作用発現時間・持続時間	68
(7)その他の主な示性値	8	VII. 薬物動態に関する項目	70
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	8	VII-1 血中濃度の推移	70
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	8	(1)治療上有効な血中濃度	70
IV. 製剤に関する項目	9	(2)臨床試験で確認された血中濃度	70
IV-1 剤形	9	(3)中毒域	73
(1)剤形の区別	9	(4)食事・併用薬の影響	73
(2)製剤の外観及び性状	9	VII-2 薬物速度論的パラメータ	74
(3)識別コード	9	(1)解析方法	74
(4)製剤の物性	9	(2)吸収速度定数	74
(5)その他	9	(3)消失速度定数	74
IV-2 製剤の組成	9	(4)クリアランス	74
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	9	(5)分布容積	74
(2)電解質等の濃度	10	(6)その他	74
(3)熱量	10	VII-3 母集団(ポピュレーション)解析	74
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	10	(1)解析方法	74
IV-4 力価	10	(2)パラメータ変動要因	74
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	10	VII-4 吸収	75
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	10	VII-5 分布	76
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	11	(1)血液-脳関門通過性	76
IV-8 他剤との配合変化(物理化学的变化)	11	(2)血液-胎盤関門通過性	76
IV-9 溶出性	11	(3)乳汁への移行性	76
IV-10 容器・包装	11		
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	11		

(4) 髄液への移行性	76	X-4 取扱い上の注意	97
(5) その他の組織への移行性	76	X-5 患者向け資材	97
(6) 血漿蛋白結合率	76	X-6 同一成分・同効薬	97
VII-6 代謝	77	X-7 国際誕生日	97
(1) 代謝部位及び代謝経路	77	X-8 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	98
(2) 代謝に關与する酵素（CYP等）の分子種、 寄与率	78	X-9 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	98
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	78	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	98
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	78	X-11 再審査期間	98
VII-7 排泄	78	X-12 投薬期間制限に関する情報	99
VII-8 トランスポーターに関する情報	79	X-13 各種コード	99
VII-9 透析等による除去率	79	X-14 保険給付上の注意	99
VII-10 特定の背景を有する患者	79		
VII-11 その他	80		
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>81</b>	<b>XI. 文献</b>	<b>100</b>
VIII-1 警告内容とその理由	81	XI-1 引用文献	100
VIII-2 禁忌内容とその理由	81	XI-2 その他の参考文献	101
VIII-3 効能又は効果に關連する注意とその理由	81	<b>XII. 参考資料</b>	<b>102</b>
VIII-4 用法及び用量に關連する注意とその理由	81	XII-1 主な外国での発売状況	102
VIII-5 重要な基本的注意とその理由	81	XII-2 海外における臨床支援情報	107
VIII-6 特定の背景を有する患者に関する注意	82	<b>XIII. 備考</b>	<b>110</b>
(1) 合併症・既往歴等のある患者	82	XIII-1 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	110
(2) 腎機能障害患者	82	(1) 粉碎	110
(3) 肝機能障害患者	82	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	110
(4) 生殖能を有する者	83	XIII-2 その他の関連資料	110
(5) 妊婦	83		
(6) 授乳婦	83	<b>【別紙】</b>	
(7) 小児等	84	<ダブルフェニブとの併用時の副作用>	
(8) 高齢者	84	1) BRAF V600E/K変異を有する進行固形癌患者及び根治 切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした国内第I/II相臨床 試験（MEK116885試験、n=12）における副作用の種類別発 現状況一覧	111
VIII-7 相互作用	84	2) BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色 腫患者を対象とした海外第III相臨床試験（MEK116513試 験及びMEK115306試験、n=559）における副作用の種類別 発現状況一覧	112
(1) 併用禁忌とその理由	84	3) BRAF V600E/K変異を有する再発ハイリスクの悪性黒色腫 の術後患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（F2301 試験、n=435）における副作用の種類別発現状況一覧	118
(2) 併用注意とその理由	84	4) BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞 肺癌患者を対象とした国際共同第II相臨床試験（E2201試 験、n=93）における副作用の種類別発現状況一覧	123
VIII-8 副作用	84	5) BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の希少 癌患者を対象とした国際共同第II相臨床試験（X2201試験、 n=196）における副作用の種類別発現状況一覧	128
(1) 重大な副作用と初期症状	85	6) 海外第I/II相臨床試験（小児X2101試験、n=48）における副 作用の種類別発現状況一覧	132
(2) その他の副作用	86	7) 国際共同第II相臨床試験（G2201試験、HGGコホートn=41 及びLGGコホートn=73）における副作用の種類別発現状 況一覧	136
VIII-9 臨床検査結果に及ぼす影響	88	<本剤単独投与時の副作用>	
VIII-10 過量投与	88	1) 進行固形癌患者を対象とした国内第I相臨床試験 （MEK114784試験、n=13）における副作用の種類別発現 状況一覧（いずれかの投与群で2例以上に発現）	139
VIII-11 適用上の注意	88	2) BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 患者を対象とした海外第III相臨床試験（MEK114267試験、 n=211）における副作用の種類別発現状況一覧	140
VIII-12 その他の注意	89		
(1) 臨床使用に基づく情報	89		
(2) 非臨床試験に基づく情報	89		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>90</b>		
IX-1 薬理試験	90		
(1) 薬効薬理試験	90		
(2) 安全性薬理試験	90		
(3) その他の薬理試験	91		
IX-2 毒性試験	91		
(1) 単回投与毒性試験	91		
(2) 反復投与毒性試験	91		
(3) 遺伝毒性試験	95		
(4) がん原性試験	95		
(5) 生殖発生毒性試験	95		
(6) 局所刺激性試験	96		
(7) その他の特殊毒性	96		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>97</b>		
X-1 規制区分	97		
X-2 有効期間	97		
X-3 包装状態での貯法	97		

## 略語表

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BRAF	B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase	-
CI	combination index / confidence interval	コンビネーションインデックス/信頼区間
CL/F	-	みかけの経口クリアランス
Cmax	-	最高血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CYP	Cytochrome P450	チトクロームP450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMFS	distant metastasis-free survival	無遠隔転移生存期間
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
EC <sub>50</sub>	half maximal effective concentration	50%有効濃度
EOHSA	Excess Over Highest Single Agent	-
ERK	Extracellular signal-regulated kinase	-
FFR	freedom from relapse	無再発期間
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene	-
HGG	high grade glioma	高悪性度神経膠腫(WHO grade 3又は4の神経膠腫)
HUVEC	Human Umbilical Vein Endothelial Cell	ヒト臍帯静脈血管内皮細胞
IC <sub>50</sub>	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
LGG	low grade glioma	低悪性度神経膠腫(WHO grade 1又は2の神経膠腫)
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ
MEK	Mitogen-activated Extracellular signal-regulated Kinase	マイトジェン活性化細胞外シグナル関連キナーゼ
MR	minor response	-
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MTV	metabolic tumor volume	腫瘍体積中央値
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立癌研究所-有害事象共通用語規準
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell	末梢血単核細胞
PD	progressive disease	病勢進行
pERK	phosphorylated Extracellular signal-regulated kinase	ERKリン酸化
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間

略語	略語内容(英語)	略語内容(日本語)
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	一般状態
QTc	–	補正QT間隔
RAS	rat sarcoma virus	–
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	–
RFS	relapse-free survival	無再発生存期間
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RP2D	recommended phase 2 dose	第II相試験推奨用量
SD	stable disease	安定
Tmax	–	最高血漿中濃度到達時間
T <sub>1/2</sub>	–	消失半減期

## I. 概要に関する項目

### I-1. 開発の経緯

メキニストの有効成分であるトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物（以下、トラメチニブ）は、日本たばこ産業株式会社において創製されたMEK（Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase:マイトジェン活性化細胞外シグナル関連キナーゼ）阻害剤であり、RAS/RAF/MEK/ERK（MAPK：Mitogen-activated protein kinase、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ）シグナル伝達経路におけるMEK1/MEK2の活性化及びキナーゼ活性を阻害することにより、MEKの基質であるERKのリン酸化を阻害し腫瘍細胞の増殖を抑制する。

種々のがん種において*BRAF*遺伝子変異が高頻度に認められており、特に*BRAF* V600遺伝子変異はMAPKシグナル伝達経路のMEK及びERKを恒常的に活性化し腫瘍細胞の増殖を促進すると考えられている。*BRAF*とMEKは同一経路にあり、MEKは活性化された*BRAF*の基質であることから、両タンパク質をそれぞれ単独で阻害するよりも同時に阻害するほうが、より優れた有効性が期待できる。そのため、トラメチニブは*BRAF*阻害剤であるダブラフェニブメシル酸塩（以下、ダブラフェニブ）と併用することにより、MAPK経路の*BRAF*及びMEKを同時に阻害し、強力かつ持続的な抗腫瘍効果を示す。さらに安全性の観点でも併用投与により良好な安全性プロファイルを得られると考えられる。

メキニスト錠0.5mg、2mg（以下、錠剤）は、「*BRAF* V600遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫」の治療薬として、単剤療法が米国で2013年5月、欧州では2014年6月に、ダブラフェニブとの併用療法がそれぞれ2014年1月及び2015年8月に承認され、日本においても2016年3月にダブラフェニブとの併用療法として「*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。本邦ではダブラフェニブとの併用療法として、*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する術後補助療法の有用性が確認され、2018年7月に「*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た。その後もダブラフェニブとの併用療法として、成人では「*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」（2018年3月）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」（2023年11月）、また、体重26kg以上の小児及び成人における「標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）」（2023年11月）の効能又は効果が追加された。海外でも本邦同様複数の適応を有し、錠剤は世界80の国や地域で承認されている。

メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg/lは、錠剤の嚥下が困難な1歳以上の小児患者に適切な用量を投与するために開発された。*BRAF*遺伝子変異は原発臓器を問わずさまざまながん種でドライバー変異であることが示されていることから、アンメットメディカルニーズが高い小児の*BRAF*遺伝子変異を有する進行又は再発の固形腫瘍及び低悪性度神経膠腫に対してもトラメチニブとダブラフェニブ併用療法の有効性が期待できると考えられる。そこで、トラメチニブの錠剤及び小児用ドライシロップと、ダブラフェニブ（カプセル剤及び小児用分散錠）を用い、*BRAF*遺伝子変異を有する小児低悪性度神経膠腫及び再発又は難治性の高悪性度神経膠腫患者を対象とした国際共同第II相臨床試験（G2201試験）が実施された。その結果、トラメチニブとダブラフェニブ併用療法の臨床的有用性が確認されたことから、米国で2023年3月に錠剤及び小児用ドライシロップについて「*BRAF* V600E遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」の効能又は効果を取得し、同年8月に小児用ドライシロップについて「*BRAF* V600E遺伝子変異を有する切除不能又は転移性固形腫瘍」の効能又は効果を取得した。日本においても、錠剤について「*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」の効能又は効果追加の一部変更承認申請、並びに小児用ドライシロップについて「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」の効能又は効果で製造販売承認申請を行い、2024年9月に承認された。

<メキニストの開発の経緯>

錠剤

年	月	地域	
2008年	7月	海外	固形癌に対する第I相臨床試験（MEK111054試験）開始
2011年	1月	国内	固形癌に対する第I相臨床試験（MEK114784試験）開始
2013年	5月	米国	単剤療法として、「 <i>BRAF</i> V600遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫」の効能又は効果にて承認
2014年	1月	米国	「 <i>BRAF</i> V600遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫」*の効能又は効果追加が承認
	6月	欧州	単剤療法として、「 <i>BRAF</i> V600遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫」の効能又は効果にて承認
2015年	8月	欧州	「 <i>BRAF</i> V600遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫」*の効能又は効果追加が承認
2016年	3月	国内	「 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」*の効能又は効果にて承認
2017年	3月	欧州	「 <i>BRAF</i> V600遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌」*の効能又は効果追加が承認
	6月	米国	「 <i>BRAF</i> V600E遺伝子変異を有する転移性非小細胞肺癌」*の効能又は効果追加が承認
2018年	3月	国内	「 <i>BRAF</i> 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」*の効能又は効果追加が承認
	4月	米国	「 <i>BRAF</i> V600E又はV600K遺伝子変異並びにリンパ節転移を有する悪性黒色腫の術後補助療法」*の効能又は効果追加が承認
	5月	米国	「 <i>BRAF</i> V600E遺伝子変異を有する局所進行性又は転移性未分化甲状腺癌」*の効能又は効果追加が承認
	7月	国内	「 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」*を「 <i>BRAF</i> 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承認を取得
	8月	欧州	「悪性黒色腫の術後補助療法」*の効能又は効果追加が承認
2022年	6月	米国	「 <i>BRAF</i> V600E遺伝子変異を有する切除不能又は転移性固形腫瘍」*の効能又は効果追加が承認
2023年	3月	米国	「 <i>BRAF</i> V600E遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」*の効能又は効果追加の一部変更承認
	11月	国内	「標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）」*及び「 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病」の効能又は効果の追加、並びに体重26kg以上の小児における用法及び用量追加が承認
2024年	9月	国内	「 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」*の効能又は効果追加の承認事項一部変更承認

\*：ダブラフェニブとの併用療法

小児用ドライシロップ

年	月	地域	
2023年	3月	米国	「 <i>BRAF</i> V600E遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」*の効能又は効果で製造販売承認を取得
	8月	米国	「 <i>BRAF</i> V600E遺伝子変異を有する切除不能又は転移性固形腫瘍」*の効能又は効果の対象年齢を1歳以上に拡大する一部変更承認を取得
2024年	1月	欧州	「 <i>BRAF</i> V600E遺伝子変異を有する低悪性度及び高悪性度の神経膠腫」の効能又は効果にて承認(商品名: Spexotras)
	9月	国内	「標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)」*及び「 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」*の効能又は効果で製造販売承認を取得

\* : ダブラフェニブとの併用療法

I -2. 製品の治療学的特性

1. トラメチニブは、MEK1及びMEK2の活性化並びにキナーゼ活性を阻害するMEK阻害剤である。  
(「VI-2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
2. トラメチニブを、*BRAF*阻害剤であるダブラフェニブと併用することにより、*BRAF* V600変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株、*BRAF* V600E変異型を発現する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8505C細胞株並びに8305C細胞株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 (*in vitro*)。  
(「VI-2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
3. タフィンラー・メキニスト併用療法は、以下の臨床試験において有効性が確認された。
  - ・ *BRAF* V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫を対象としたMEK116513試験において、主要評価項目である全生存期間 (OS) をバムラフェニブに対し有意に延長した (ハザード比0.69 [95%CI (信頼区間) : 0.53-0.89]、 $p=0.005$ 、層別log-rank検定) (外国人のデータ)。  
(「V-5. (4)検証的試験」の項参照)
  - ・ *BRAF* V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫を対象としたMEK115306試験において、主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) をタフィンラー単剤療法に対し有意に延長した (ハザード比0.75 [95%CI : 0.57-0.99]、 $p=0.035$ 、層別log-rank検定) (外国人のデータ)。  
(「V-5. (4)検証的試験」の項参照)
  - ・ *BRAF* V600E/K変異を有する再発ハイリスクの悪性黒色腫の術後患者を対象としたF2301試験において、主要評価項目である無再発生存期間 (RFS) をプラセボ群に対し有意に延長した (ハザード比0.47 [95%CI : 0.39-0.58]、 $p=1.53 \times 10^{-14}$ 、層別log-rank検定)。  
(「V-5. (4)検証的試験」の項参照)
  - ・ *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を対象としたE2201試験において、主要評価項目である奏効率 (ORR) は白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による治療歴のある患者において63.2% (95%CI : 49.3-75.6)、化学療法歴のない患者において61.1% (95%CI : 43.5-76.9) であった。  
(「V-5. (4)検証的試験」の項参照)

・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を対象としたX2201試験において、主要評価項目である奏効率（ORR）は①甲状腺未分化癌56%（95%CI：38.1-72.1）、②胆道癌53%（95%CI：37.7-68.8）、③消化管間質腫瘍0%、④WHO grade 1又は2の神経膠腫69%（95%CI：38.6-90.9）、⑤WHO grade 3又は4の神経膠腫33%（95%CI：20.0-49.0）、⑥小腸癌67%（95%CI：9.4-99.2）、及び⑦有毛細胞白血病89%（95%CI：77.8-95.9）であった。（「V-5. (4)検証的試験」の項参照）

・BRAF 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）を有する小児患者（1歳以上18歳未満）を対象としたG2201試験において、主要評価項目である奏効率（ORR）は56.1%（95%CI：39.7-71.5）であった。

（「V-5. (4)検証的試験」の項参照）

・BRAF V600変異を有する初回化学療法の適用となる低悪性度神経膠腫（LGG）を有する小児患者（1歳以上18歳未満）を対象としたG2201試験において、主要評価項目である奏効率（ORR）は、カルボプラチン+ビンクリスチン併用療法と比較し有意に改善した（オッズ比7.19 [95%CI：2.3-22.4]、片側 $p < 0.001$ 、Mantel-Haenszelカイ二乗検定、有意水準：片側0.025）。（「V-5. (4)検証的試験」の項参照）

4. 重大な副作用として、心障害、肝機能障害、間質性肺疾患、横紋筋融解症、静脈血栓塞栓症、脳血管障害が認められている。

（「VIII-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

### I -3. 製品の製剤学的特性

小児用ドライシロップは、錠剤の嚥下が困難な小児でも服用しやすく、体重毎に用量調節が可能である。

（「IV-7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照）

I-4. 適正使用に関して  
周知すべき特性

適正使用に関する資料、 適正使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画(RMP)	有	「I-6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資料：適正使用ガイド(<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫)、適正使用ガイド(<i>BRAF</i> 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)、適正使用ガイド(標準的な治療が困難な<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)、<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病、<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫) (「XIII-2. その他の関連資料」の項参照)</li> <li>・患者向け資料:メラノーマ(悪性黒色腫)でタフィンラーとメキニストを服用される方へ ぜひ知っておいていただきたいこと、非小細胞肺癌でタフィンラーとメキニストを服用される方へ ぜひ知っておいていただきたいこと、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 標準的な治療が困難な<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)/<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病/<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫 (「XIII-2. その他の関連資料」の項参照)</li> </ul>
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

希少疾病用医薬品指定について

本剤は「*BRAF* V600遺伝子変異を有する悪性黒色腫」、「*BRAF* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、「*BRAF* V600遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(悪性黒色腫、非小細胞肺癌及び結腸・直腸癌を除く)」及び「*BRAF* V600遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病」を予定効能・効果として、各々平成27年4月22日、平成28年9月27日、令和4年3月29日及び令和5年9月15日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定[指定番号：(25薬)第317号、(28薬)第390号、(R4薬)第535号及び(R5薬)第582号]を受けている。なお、「*BRAF* 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」並びに小児用製剤における「標準的な治療が困難な*BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)」も、上記「*BRAF* V600遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(悪性黒色腫、非小細胞肺癌及び結腸・直腸癌を除く)」を予定効能・効果とした希少疾病用医薬品の指定範囲に含まれる。

I-5. 承認条件及び  
流通・使用上の  
制限事項

(1) 承認条件

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。

(理由)

・RMPに関しては「I-6. RMPの概要」の項参照

(2) 流通・使用上の制限  
事項

該当しない

I-6. RMPの概要

RMPの概要（2024年11月）

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・心臓障害</li> <li>・眼障害</li> <li>・肝機能障害</li> <li>・横紋筋融解症</li> <li>・発熱</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・深部静脈血栓症及び肺塞栓症</li> <li>・間質性肺疾患</li> <li>・脳血管障害(脳出血、脳卒中等)</li> <li>・腎機能障害</li> <li>・受胎能の低下</li> <li>・胚・胎児発生に対する影響</li> <li>・成長発達障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>
1.2 有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における<i>BRAF</i>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)に対する有効性</li> </ul>		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)患者を対象とした特定使用成績調査</li> </ul>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none"> <li>・<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)患者を対象とした特定使用成績調査</li> </ul>

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成及び配布(<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する悪性黒色腫、<i>BRAF</i>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<i>BRAF</i>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)、<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病、<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫)</li> <li>・患者向け資材(メラノーマ(悪性黒色腫)でタフィンラーとメキニストを服用される方へ、非小細胞肺癌でタフィンラーとメキニストを服用される方へ、タフィンラーとメキニストを服用される方とご家族へ)の作成及び配布</li> </ul>

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### Ⅱ-1. 販売名

#### (1) 和名

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

#### (2) 洋名

Mekinist® Tablets  
Mekinist® Dry syrup for Pediatric

#### (3) 名称の由来

特になし

### Ⅱ-2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 (JAN)

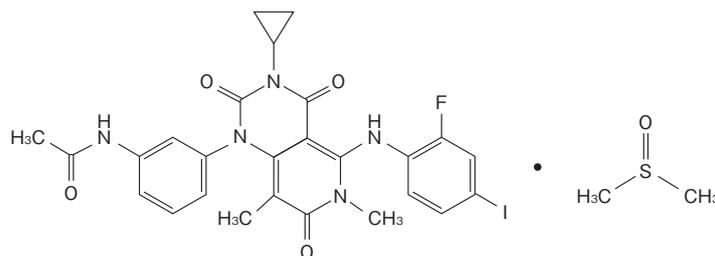
#### (2) 洋名 (命名法)

Trametinib Dimethyl Sulfoxide (JAN)  
trametinib (r-INN)

#### (3) ステム

Tyrosine kinase inhibitors : -tinib

### Ⅱ-3. 構造式又は示性式



### Ⅱ-4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{26}H_{23}FIN_5O_4 \cdot C_2H_6OS$   
分子量 : 693.53

### Ⅱ-5. 化学名 (命名法) 又は本質

*N*-(3-(3-Cyclopropyl-5-[(2-fluoro-4-iodophenyl)amino]-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidin-1(2*H*)-yl]phenyl)acetamide-(methylsulfinyl)methane(1 : 1) (IUPAC)

### Ⅱ-6. 慣用名、別名、 略号、記号番号

記号番号 (開発コード) : GSK1120212

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ-1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度 (20℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
エタノール(99.9)	0.3 <sup>1</sup>	極めて溶けにくい
ジメチルスルホキシド	3.8 <sup>2</sup>	溶けにくい
酢酸イソプロピル	1.7 <sup>2</sup>	溶けにくい
アセトニトリル	0.8 <sup>1</sup>	極めて溶けにくい
水	<0.05 <sup>2</sup>	極めて溶けにくい

1:トラメチニブの溶解度

2:トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物の溶解度

##### (3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

##### (4) 融点 (分解点)、 沸点、凝固点

融点：約300℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=0.25

##### (6) 分配係数

clogP=4.99

##### (7) その他の 主な示性値

該当しない

#### Ⅲ-2. 有効成分の 各種条件下に おける安定性

試験名	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存試験	30℃/65% RH	ポリエチレン袋 に入れ、乾燥 剤とともにアルミ ニウム袋で覆っ た包装形態	48ヵ月	48ヵ月まで規格内 であった
加速試験	40℃/75% RH		6ヵ月	6ヵ月まで規格内 であった
苛酷試験 (光安定性試験)	蛍光ランプ		120万lux・hr以上, 200W・h/m <sup>2</sup>	規格内であった
苛酷試験 (温度)	50℃		3ヵ月	3ヵ月まで規格内 であった

測定項目：性状、含量、類縁物質、水分、ジメチルスルホキシド等

#### Ⅲ-3. 有効成分の 確認試験法、 定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法 (ATR法)

定量法：液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### IV-1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

メキニスト錠0.5mg、2mg：錠剤（フィルムコーティング錠）  
メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg：ドライシロップ剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

メキニスト錠0.5mg

性状	外形			大きさ(約)
	表面	裏面	側面	
黄色変形楕円形のフィルムコーティング錠				長径：9.0mm 短径：5.0mm 厚さ：3.8mm 質量：0.149g

メキニスト錠2mg

性状	外形			大きさ(約)
	表面	裏面	側面	
淡紅色円形のフィルムコーティング錠				長径：7.6mm 短径：3.8mm 質量：0.170g

メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg

性状	外形	大きさ(約)
白色の粉末	—	—

香料によりストロベリーの風味をつけている。

#### (3) 識別コード

メキニスト錠0.5mg：錠剤表面に「U」、錠剤裏面に「TT」と刻印  
メキニスト錠2mg：錠剤表面に「U」、錠剤裏面に「LL」と刻印

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### IV-2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	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
有効成分	1錠中 トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 0.5635mg（トラメチニブとして0.5mg）	1錠中 トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 2.254mg（トラメチニブとして2mg）	1瓶中 トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物5.3mg (トラメチニブとして4.7mg)
添加剤	D-マンニトール、セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール、三二酸化鉄	D-マンニトール、セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール、ポリソルベート80、三二酸化鉄	スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム、スクラロース、クエン酸水和物、無水リン酸一水素ナトリウム、ソルビン酸カリウム、メチルパラベン、香料、バニリン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬及び製剤由来の類縁物質が混入する可能性がある。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

メキニスト錠0.5mg、2mg

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 照射量	結果
0.5mg製剤				
長期保存試験	25℃/60%RH	シリカゲル乾燥剤入り HDPEボトル*	36ヵ月	ジメチルスルホキシド含量の減少が認められたが規格内であった
加速試験	40℃/75%RH	シリカゲル乾燥剤入り HDPEボトル*	6ヵ月	ジメチルスルホキシド含量の減少が認められたが規格内であった
苛酷試験	蛍光ランプ	無包装	120万lux・h 以上、 200W・h/m <sup>2</sup>	類縁物質及び水分の増加が認められた
		シリカゲル乾燥剤入り HDPEボトル*		規格内であった
2mg製剤				
長期保存試験	25℃/60%RH	シリカゲル乾燥剤入り HDPEボトル*	36ヵ月	ジメチルスルホキシド含量の減少が認められたが規格内であった
加速試験	40℃/75%RH	シリカゲル乾燥剤入り HDPEボトル*	6ヵ月	ジメチルスルホキシド含量の減少が認められたが規格内であった
苛酷試験	蛍光ランプ	無包装	120万lux・h 以上、 200W・h/m <sup>2</sup>	水分の増加が認められた
		シリカゲル乾燥剤入り HDPEボトル*		規格内であった

測定項目：性状、トラメチニブ含量、類縁物質、ジメチルスルホキシド含量、水分、溶出性等

\*高密度ポリエチレン製ボトル

メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 照射量	結果
長期保存試験	5℃	褐色ガラス瓶及び 小児誤用防止機能 付きスクリーキャップ	36ヵ月	規格内であった
加速試験	25℃/60%RH		6ヵ月	規格内であった
光安定性試験	—		120万lux・h、 ≥200W・h/m <sup>2</sup>	規格内であった

測定項目：性状、含量、類縁物質、水分等

**IV-7. 調製法及び溶解後の安定性**

メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg

調製法：薬剤調製時の注意

- ・容器のラベルに記載されている目印まで水を入れた後、静かに転倒混和してシロップ剤を調製すること。なお、調製後のシロップ剤はトラメチニブとして0.05mg/mLの溶液となる。
- ・調製後のシロップ剤は、25℃以下で遮光保存し、凍結させないこと。調製後のシロップ剤は、使用の都度密栓し、調製日から35日以内に使用すること。調製から35日を経過した場合は、シロップ剤を廃棄すること。

「タフィンラー〔小児用分散錠〕とメキニスト〔小児用ドライシロップ〕による治療を受ける方へ 正しく調製・服用いただくためのガイド」参照

(「VIII-11. 適用上の注意」の項参照)

溶解後の安定性：

保存条件	包装形態	保存期間	結果
5℃	褐色ガラス瓶及び小児誤用防止機能付きスクリュウキャップ	35日間	規格内であった
25℃/60%RH		35日間	規格内であった

測定項目：性状（再調製液）、含量、類縁物質等  
開始時及び5℃で11、23、35ヵ月間保存した検体を用いて、規定の条件で再調製／保存後、試験を実施

**IV-8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）**

メキニスト錠0.5mg、2mg：該当しない

メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg：該当資料なし

**IV-9. 溶出性**

メキニスト錠0.5mg、2mg

溶出試験法（パドル法）

試験液：pH4.5の0.75w/v%ラウリル硫酸ナトリウム・0.05mol/L 酢酸ナトリウム緩衝液  
500mL

回転数：60回転/分

測定方法：液体クロマトグラフィー

メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg

該当資料なし

**IV-10. 容器・包装**

**(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報**

メキニスト錠0.5mg、2mg

容器内には乾燥剤（シリカゲル）を入れ、インダクションシール、小児誤飲防止機能を付与している。

キャップを押しながら時計と反対回りに回して開け、閉める時はキャップをボトルにかぶせ、押さずにそのまま時計回りにまわすこと。

メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg

小児誤用防止機能付きスクリュウキャップを付与している。

キャップを押しながら時計と反対回りに回して開け、閉める時はキャップを瓶にかぶせ、押さずにそのまま時計回りに回すこと。

(2) 包装	<p>メキニスト錠0.5mg：7錠（プラスチックボトル、乾燥剤入り）  メキニスト錠2mg：7錠（プラスチックボトル、乾燥剤入り）  メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg：1瓶（褐色ガラス瓶）  経口投与シリンジ及びボトルアダプターを  同梱</p>
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	<p>メキニスト錠0.5mg、2mg  ボトル：高密度ポリエチレン（HDPE）  キャップ：アルミニウムラミネートフィルム付きポリプロピレン  乾燥剤：シリカゲル</p> <p>メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg  瓶：褐色ガラス  キャップ：高密度ポリエチレン（外側）/ポリプロピレン（内側）並びに低密度ポ  リエチレンリング</p>
IV-11. 別途提供される 資材類	該当資料なし
IV-12. その他	特になし

## V. 治療に関する項目

### V-1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

〈錠〉

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

〈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

(解説)

〈錠〉

- ・ *BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性は、主に海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験及びMEK115306試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）の成績に基づいて評価した。また、*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫の術後補助療法としてのダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性は、国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）の成績に基づいて評価した。
- ・ *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患者に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性は、国際共同第Ⅱ相臨床試験（E2201試験）の結果に基づいて評価した。
- ・ 標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）及び*BRAF*遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性は、国際共同第Ⅱ相臨床試験（X2201試験）、海外第Ⅱ相臨床試験（XUS35T試験）、及び海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（A2102試験及びX2101試験）の結果に基づいて評価した。
- ・ *BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性は、国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験LGGコホート）の結果に基づいて評価した。

〈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）に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性は、国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験 HGGコホート）の結果に基づいて評価するとともに、海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（A2102試験及びX2101試験）の結果も参考とした。
- ・ *BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性は、国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験LGGコホート）の結果に基づいて評価した。

## V-2. 効能又は効果に 関連する注意

### 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用医薬品又は医療機器を用いること。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ある：  
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

#### 〈悪性黒色腫〉

- 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。[17. 1. 1 - 17. 1. 4参照]

#### 〈非小細胞肺癌〉

- 5.3 「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。[17. 1. 5参照]
- 5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

#### 〈固形腫瘍〉

- 5.5 組織球症患者は本剤の投与対象となり得る。
- 5.6 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17. 1. 6 - 17. 1. 8参照]
- 5.7 1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9. 7、17. 1. 8参照]
- 5.8 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

#### 〈有毛細胞白血病〉

- 5.9 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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。[17. 1. 6参照]

#### 〈低悪性度神経膠腫〉

- 5.10 臨床試験に組み入れられた患者の年齢、病理組織型等について、「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。[17. 1. 9参照]
- 5.11 1歳未満の患者における有効性及び安全性は確立していない。[9. 7、17. 1. 9参照]
- 5.12 切除後に疾患進行した又は切除が困難な患者を対象とすること。[17. 1. 9参照]

#### (解説)

- 5.1 トラメチニブの作用機序及び臨床試験成績から、本剤により期待される効果を得るためには、*BRAF*遺伝子変異を適切な検査により確認することが必要であるため設定した。
- 5.2、5.3、5.6、5.9、5.10 本剤の「*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫」の効能又は効果は、ダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の国内第I/II相臨床試験 (MEK116885試験)、海外第III相臨床試験 (MEK116513試験)、海外第III相臨床試験 (MEK115306試験)、国際共同第III相臨床試験 (F2301試験) の結果に基づき、「*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」の効能又は効果は、国際共同第II相臨床試験 (E2201試験) の結果に基づき、「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」の効能又は効果は、国際共同第II相臨床試験 (X2201試験)、海外第I/II相臨床試験 (A2102試験及びX2101試験)、国

際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験HGGコホート）の結果に基づき、「*BRAF*遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」の効能又は効果は、国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験LGGコホート）の結果に基づき、それぞれ設定したことから、本剤の適応患者の選択に際し、これらの臨床試験の結果を熟知し、本剤の対象集団、有効性及び安全性を十分理解する必要があると考え、使用上の注意として注意喚起することとした。

- 5.4 非小細胞肺癌の場合においては、術後補助療法における有効性及び安全性に関するデータが得られていないことから設定した。
- 5.5 審査期間中、医療ニーズを鑑みランゲルハンス細胞組織球症等の組織球症が適応症の範囲に含まれることを明確化する必要性が生じたため「組織球症を含む」ことを設定した。
- 5.7、5.11 1歳未満の小児患者において、ダブラフェニブ・トラメチニブを用いた臨床試験を実施していないことから設定した。
- 5.8 *BRAF* V600E遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍における手術の補助療法としてダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性及び安全性に関するデータが得られていないことから設定した。
- 5.12 低悪性度神経膠腫の試験は切除後に疾患進行した又は切除が困難な患者を対象に実施したことから設定した。

### V-3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

##### 錠

##### 〈悪性黒色腫〉

ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして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、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。

##### 〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

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

- ・成人には、2mg
- ・小児には、体重に合わせて次の用量

体重	26kg以上38kg未満	38kg以上51kg未満	51kg以上
投与量	1mg	1.5mg	2mg

##### 小児用ドライシロップ

##### 〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

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

体重	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
投与量	0.3mg	0.35mg	0.4mg	0.45mg	0.55mg	0.7mg	0.85mg
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
投与量	0.9mg	1mg	1.15mg	1.25mg	1.4mg	1.6mg	2mg

(解説)

*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する本剤（錠）の用法及び用量は、トラメチニブ単

剤療法の海外第 I 相臨床試験 (MEK111054 試験)、海外第 III 相臨床試験 (MEK114267 試験)、国内第 I 相臨床試験 (MEK114784 試験)、トラメチニブとダブラフェニブ併用療法の海外第 I / II 相臨床試験 (BRF113220 試験)、海外第 III 相臨床試験 (MEK115306 試験及び MEK116513 試験)、国際共同第 III 相臨床試験 (F2301 試験) 及び国内第 I / II 相臨床試験 (MEK116885 試験) の成績に基づいて設定した。

非小細胞肺癌に対しては、国際共同第 II 相臨床試験 (E2201 試験) の結果、*BRAF* V600E 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患者に対するダブラフェニブ・トラメチニブの有効性が示され、安全性プロファイルも悪性黒色腫を対象とした臨床試験成績と同様であり、非小細胞肺癌患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったことから、悪性黒色腫におけるダブラフェニブとの併用療法の用法及び用量と同一とした。

固形腫瘍及び有毛細胞白血病に対しては、既承認適応症のダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の用法及び用量による、成人を対象とした国際共同第 II 相臨床試験 (X2201 試験) 及び海外第 II 相臨床試験 (XUS35T 試験) の成績に基づいて、成人患者に対する用法及び用量を設定した。小児患者における本剤の用法及び用量は、ダブラフェニブ単独及びダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の海外第 I / II 相臨床試験 (A2102 試験及び X2101 試験) の成績に基づいて設定した。

低悪性度神経膠腫に対する錠及び小児用ドライシロップの用法及び用量、並びに固形腫瘍に対する小児用ドライシロップの用法及び用量は、国際共同第 II 相臨床試験 (G2201 試験) の成績に基づいて設定した。

また、食事の影響を避けるため空腹時経口投与に設定した (「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

- ・海外第 I 相臨床試験 (MEK111054 試験) : 固形癌患者又はリンパ腫患者を対象にトラメチニブ単回経口投与 (0.125~10mg) 又は反復経口投与 (0.125~4mg を 1 日 1 回投与) したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価した。安全性及び忍容性の評価の結果、トラメチニブ単回投与及び 1 日 1 回反復投与の最大耐量 (MTD) は 3mg を 1 日 1 回投与であったが、3mg を 1 日 1 回投与及び 2.5mg を 1 日 1 回投与と比較してトラメチニブ 2mg を 1 日 1 回投与はより好ましい安全性プロファイルを示した。また、MAPキナーゼ経路の阻害には用量依存性が確認されたこと、トラメチニブ 2.5mg 投与以上を投与しても 2mg 投与よりも高い有効性を示さなかったことから、推奨される用法・用量は 2mg を 1 日 1 回投与と決定した。
- ・海外第 III 相臨床試験 (MEK114267 試験) : *BRAF* V600E/K 遺伝子変異を有する進行性又は転移性悪性黒色腫患者を対象にトラメチニブ 2mg を 1 日 1 回経口投与したとき、これまでに広く使用されてきた化学療法 (ダカルバジン又はパクリタキセル) よりも優れた有効性を示した ( $p < 0.001$ 、層別 log-rank 検定)。また、海外第 III 相臨床試験 (MEK114267 試験) に限らず、各臨床試験では、トラメチニブの投与を中断又は段階的に減量することで有害事象を管理することが可能であった。
- ・国内第 I 相臨床試験 (MEK114784 試験) : 固形癌患者 13 例を対象にトラメチニブ 1mg、2mg 又は 3mg の 1 日 1 回経口投与の安全性及び忍容性を評価した結果、トラメチニブ 2mg の 1 日 1 回経口投与の忍容性は良好であり、観察された有害事象は海外臨床試験においても観察されていた。また血漿中トラメチニブ濃度を海外第 I 相臨床試験 (MEK111054 試験) と比較した結果、日本人と外国人の間で明らかな民族差は確認されなかった。
- ・海外第 I / II 相臨床試験 (BRF113220 試験) : 本試験の用量漸増試験パートでは、*BRAF* V600 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者、結腸直腸癌患者又は他の悪性腫

瘍患者135例を対象に、トラメチニブ1mgの1日1回経口投与とダブラフェニブ1回75mgの1日2回経口投与、又はトラメチニブ1mg、1.5mg又は2mgを1日1回経口投与とダブラフェニブ1回150mgの1日2回経口投与の4つの用法・用量の組み合わせにおける安全性及び忍容性が評価された。その結果、トラメチニブ1日1回2mgとダブラフェニブ1回150mgの1日2回の併用において良好な忍容性が確認された。更に本試験の第Ⅱ相無作為化比較試験パートにおいて、*BRAF* V600E/K/D遺伝子変異を有する転移性悪性黒色腫患者を対象に2レジメンの併用療法（トラメチニブ1日1回1mg又は2mg経口投与とダブラフェニブ1回150mgの1日2回経口投与との併用）の有効性についてダブラフェニブ単剤療法（ダブラフェニブ1回150mgの1日2回経口投与）と比較した結果、ダブラフェニブ単剤療法と比較してトラメチニブとダブラフェニブの併用療法はいずれのレジメンにおいても統計学的に有意なPFSの延長が認められたが、トラメチニブ1日1回1mgの経口投与にダブラフェニブ1回150mgの1日2回経口投与を併用したときと比べ、トラメチニブ1日1回2mg経口投与に併用したときの方が、総じて有効性が優れている傾向が認められた。

- ・海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験及びMEK115306試験）：トラメチニブとダブラフェニブの併用療法（トラメチニブ2mgの1日1回経口投与とダブラフェニブ1回150mgの1日2回経口投与）は、ベムラフェニブ群と比較して統計学的に有意なOSの延長が確認された（ $p=0.005$ 、層別log-rank検定）。また、ダブラフェニブ単剤療法群と比較して統計学的に有意なPFSの延長が認められた（ $p<0.001$ 、層別log-rank検定）。
- ・国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）では、トラメチニブ2mgの1日1回経口投与とダブラフェニブ1回150mgの1日2回経口投与の併用の良好な忍容性と管理可能な安全性プロファイル及び有効性が確認され、薬物動態に日本人と外国人の間で明らかな民族差は確認されなかった。
- ・*BRAF* V600遺伝子変異を有する悪性黒色腫の術後補助療法に対しては、国際共同第Ⅲ相臨床試験（F2301試験）において、*BRAF* V600遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法と同一の用法・用量を用い、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法を12ヵ月間投与した際の有効性・安全性を検討した。F2301試験の結果、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性が示され、安全性プロファイルも根治切除不能な悪性黒色腫を対象とした臨床試験成績と同様であり、悪性黒色腫の術後補助療法に特有の安全性上の懸念は認められなかったことから、根治切除不能な悪性黒色腫の用法・用量と同一とした。
- ・非小細胞肺癌に関しては、国際共同第Ⅱ相試験（E2201試験）の結果、*BRAF* V600E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患者に対するダブラフェニブ・トラメチニブの有効性が示され、安全性プロファイルも悪性黒色腫を対象とした臨床試験成績と同様であり、非小細胞肺癌患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったことから、悪性黒色腫におけるトラメチニブとの併用療法の用法及び用量と同一とした。
- ・成人の固形腫瘍に対しては、成人を対象に国内外の既承認適応症と同じ用法及び用量で実施した国際共同第Ⅱ相臨床試験（X2201試験）において、*BRAF* V600E遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の希少癌でダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性が認められ、海外第Ⅱ相臨床試験（XUS35T試験）でも良好な抗腫瘍効果が確認された。安全性プロファイルは、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌を対象とした臨床試験成績と同様であり、希少癌患者及び日本人特有の安全性上の懸念は認められなかったことから、成人患者に対する本剤の用法及び用量は、悪性黒色腫及び非小細胞肺癌におけるトラメチニブとの併用療法の用法及び用量と同一とした。

- ・小児の固形腫瘍及び低悪性度神経膠腫に対しては、小児を対象とした海外第I/II相臨床試験（A2102試験及びX2101試験）において、成人用量に基づき算出した年齢区分別の用法及び用量について検討し、試験内パートでダブラフェニブ及びトラメチニブのRP2Dを決定した後、そのRP2Dを用いたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法を検討した結果、小児の再発又は難治性の*BRAF* V600遺伝子変異を有する神経膠腫（高悪性度神経膠腫、低悪性度神経膠腫）及びランゲルハンス細胞組織球症患者に対する良好な有効性が示された。さらに、A2102試験及びX2101試験の結果に基づき国際共同第II相臨床試験（G2201試験）の用法及び用量を設定した。各臨床試験では、体重及び年齢の2つの区分を用いて用法及び用量を定めていたが、これら小児を対象とした試験（A2102試験、X2101試験、G2201試験）のデータを併合した母集団薬物動態解析の結果、体重が臨床的に重要で統計的に有意な共変量であり、年齢は臨床及び統計的に有意な共変量ではなくダブラフェニブ及びトラメチニブの曝露量に影響しないことが判明した。そこで、小児に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の用法及び用量は、体重のみに基づいて、各体重区分に属する小児患者が目標平均血漿中薬物濃度を達成するよう設定した。低悪性度神経膠腫に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法におけるトラメチニブ錠の臨床推奨用量は、固形腫瘍と同様に、成人の定常状態での目標平均血漿中薬物濃度（ダブラフェニブ300ng/mL、トラメチニブ10ng/mL）を達成する各体重区分における用法及び用量を推定することで設定した。小児用ドライシロップでの臨床推奨用量は、同じく母集団薬物動態解析を用いて、ドライシロップから調製された0.05mg/mLの投与液1mL単位の用量が、各体重における用量〔体重51kg以上の患者に対しては2mg 1日1回（0.039mg/kg/日以下に相当）、体重26kg以上51kg未満の患者に対しては0.032 mg/kg 1日1回、体重26kg未満の患者に対しては0.038mg/kg 1日1回〕に最も近くなるよう設定した。また、A2102試験、X2101試験、G2201試験のダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法群に組み入れられた小児患者の体重の最小値（7.8 kg）に基づき、8kg以上の体重区分の患者について設定した。
- ・副作用発現時の用量調節に関しては「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

#### V-4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

###### 〈効能共通〉

- 7.1 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]
- 7.2 本剤投与により副作用（発熱を除く）が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができる。[7. 3参照]

###### 休薬、減量及び中止基準

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

注1) NCI-CTCAE v4.0 によりGradeを判定

## 錠の場合

## 用量調節の目安（成人）

用量調節段階 <sup>注2)</sup>	投与量(1日1回)
通常投与量	2mg
1段階減量	1.5mg
2段階減量	1mg
3段階減量	投与中止

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

## 用量調節の目安（小児）

用量調節段階 <sup>注2)</sup>	投与量(1日1回)		
通常投与量	1mg	1.5mg	2mg
1段階減量	0.5mg	1mg	1.5mg
2段階減量	投与中止	0.5mg	1mg
3段階減量	—	投与中止	投与中止

## 小児用ドライシロップの場合

## 用量調節の目安（小児）

用量調節段階 <sup>注2)</sup>	投与量(1日1回)						
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
通常投与量	0.3mg	0.35mg	0.4mg	0.45mg	0.55mg	0.7mg	0.85mg
1段階減量	0.25mg	0.25mg	0.3mg	0.35mg	0.4mg	0.55mg	0.65mg
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	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止	投与中止

用量調節段階 <sup>注2)</sup>	投与量(1日1回)						
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	0.9mg	1mg	1.15mg	1.25mg	1.4mg	1.6mg	2mg
1段階減量	0.7mg	0.75mg	0.85mg	0.95mg	1.05mg	1.2mg	1.5mg
2段階減量	0.45mg	0.5mg	0.6mg	0.65mg	0.7mg	0.8mg	1mg
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

7.3 38.0℃以上の発熱が認められた場合には、本剤を休薬すること。発熱の回復後、24時間以上発熱がない場合には、休薬前と同一の用量で投与を再開すること。38.0℃未満の発熱又は悪寒、戦慄、寝汗、インフルエンザ様症状等の発熱の初期症状の再発が認められた時点で本剤の休薬を検討すること。必要に応じて、7.2項の用量調節の目安を参考に、本剤を減量すること。本剤を休薬しても4週間以内に発熱がGrade 1以下又はベースラインに軽快しない場合は、本剤の投与を中止すること。[7.2、8.4参照]

7.4 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錠を使用しないこと。

## 〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

7.5 8kg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。

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

(解説)

- 7.1 本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した海外第I相臨床試験 (MEK113709試験) の結果、本剤の曝露量が食後投与時に低下したことから、それ以降に実施した臨床試験では、本剤を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に投与した。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必要があり、本剤の服用時間に関する注意喚起が必要であるため設定した。
- 7.2 国内外臨床試験では、治験薬との因果関係が示唆される有害事象が認められた場合、必要に応じて治験薬の休薬 (投与中断) 又は減量を段階的に行った。これらの段階的な用量調節により有害事象が管理可能であったことから、副作用により本剤を休薬、減量又は中止する場合に参考とすべき基準、用量調節の目安を設定した。小児においても利用可能な製剤の規格に合わせ、成人患者における錠剤の確立されたアルゴリズムに従い最大2段階の減量を行い、開始用量から約25% (成人では2mg/日から1.5mg/日) 又は50% (成人では1mg/日) 減量する用量調節の目安を設定した。
- 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認められた場合、これまでの臨床試験における経験から、休薬 (投与中断) 又は減量することなく、主に外科的切除による治療で管理可能であることから、休薬、減量することなく治療継続可能とした。
- 7.3 国際共同第IIIb相試験 (F2410試験) 及び国際共同第III相試験 (CPDR001F2301試験) において、発熱の早期発見及び発熱発現時のダブラフェニブ・トラメチニブ両剤の早期休薬等の処置により発熱関連の有害事象の良好な管理が認められたことから、発熱の管理方法を追記した。
- 7.4 0.5mg錠と2mg錠の生物学的同等性は検証されていないため、適正使用の観点から2mgを投与する際は0.5mg錠を代替使用しないよう設定した。
- 7.5 臨床試験においてダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法が投与された小児患者の体重の最小値が7.8kgであったことから、ダブラフェニブ及びトラメチニブの推奨用法・用量を体重8kg以上の小児患者で設定した。そのため、「8kg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」を用法及び用量に関連する注意として設定した。
- 7.6 本剤の錠と小児用ドライシロップの生物学的同等性は検証されていないため、適正使用の観点から錠と小児用ドライシロップの切替えを検討される場合についての注意喚起を設定した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データ  
パッケージ

1) 悪性黒色腫

ダブラフェニブ・トラメチニブ併用						
試験区分	試験番号	対象：例数 BRAF変異	試験デザイン	目的	投与	資料区分*
国内 第I/II相	MEK 116885	第I相 固形癌：6例 第II相 悪性黒色腫：6例 BRAF V600E/K	非盲検 非対照	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	ダブラフェニブ(経口投与)と トラメチニブ(経口投与)の併用 ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回)	◎
海外 第I/II相	BRF 113220	パート A 悪性黒色腫：8例 BRAF V600E/K/D	非盲検 非対照	薬物動態	1日目ダブラフェニブ75mg(単回経口投与)、2日目 から15日目までトラメチニブ2mg(1日1回反復経口 投与)、15日目に併用でダブラフェニブ75mg(単回 経口投与)	○
		パート B 悪性黒色腫又は結 腸直腸癌：135例 BRAF V600E/K/D	非盲検 非対照	安全性 忍容性 薬物動態 有効性	ダブラフェニブ(経口投与)とトラメチニブ (経口投与)の併用 ・75mg(1日2回)/1mg(1日1回) ・150mg(1日2回)/1mg(1日1回) ・150mg(1日2回)/1.5mg(1日1回) ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回)	○
		パート C 悪性黒色腫： 162例 BRAF V600E/K/D	非盲検 無作為化	有効性 安全性 忍容性	ダブラフェニブ(経口投与)とトラメチニブ (経口投与)の併用 ・150mg(1日2回)/1mg(1日1回) ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回) 対照：ダブラフェニブ150mg(1日2回経口投与)	◎
		パート D 悪性黒色腫： 110例 BRAF V600E/K	非盲検 無作為化	薬物動態 安全性 忍容性 有効性	ダブラフェニブ(経口投与) ・75mg(1日2回) ・150mg(1日2回) ダブラフェニブ(経口投与)とトラメチニブ (経口投与)の併用 ・75mg(1日2回)/2mg(1日1回) ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回)	○
海外 第III相	MEK 115306 (COMBI-d)	悪性黒色腫： 423例 BRAF V600E/K	二重盲検 無作為化	有効性 安全性	ダブラフェニブ(経口投与)とトラメチニブ (経口投与)の併用 ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回) 対照：ダブラフェニブ150mg(1日2回経口投与)/ トラメチニブのプラセボ(1日1回経口投与)	◎
海外 第III相	MEK 116513 (COMBI-v)	悪性黒色腫： 704例 BRAF V600E/K	非盲検 無作為化	有効性 安全性	ダブラフェニブ(経口投与)とトラメチニブ (経口投与)の併用 ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回) 対照：ベムラフェニブ960mg(1日2回経口投与)	◎
国際共同 第III相	F2301 (COMBI- AD)	悪性黒色腫術後患者： 870例 BRAF V600E/K	二重盲検 無作為化	有効性 安全性 薬物動態	ダブラフェニブ(経口投与)とトラメチニブ(経口投 与)の併用 ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回) 対照：ダブラフェニブのプラセボ(1日2回経口投 与)/トラメチニブのプラセボ(1日1回経口投与)	◎

※：◎評価資料、○参考資料

注) 本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈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
  - 〈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
- 本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

トラメチニブ単剤						
試験区分	試験番号	対象：例数 BRAF変異	試験デザイン	目的	投与	資料区分*
国内第I相	MEK114784 <sup>1</sup>	パート1 固形癌：13例 パート2 固形癌：5例	非盲検 非対照	安全性 忍容性 薬物動態 有効性	パート1 トラメチニブ1mg、2mg、3mg (1日1回経口投与) パート2 トラメチニブ2mg(1日1回経口投与)とゲムシタビン [1000mg/m <sup>2</sup> (静脈内投与を週1回3週連続し、4週目は休薬)]との併用	◎
海外第I相	MEK111054	固形癌又は リンパ腫：206例	非盲検 非対照	有効性 安全性	トラメチニブ0.125～10mg(単回経口投与)、0.125～4mg(1日1回反復経口投与)	○
海外第II相	MEK113583	悪性黒色腫： 97例 BRAF V600E/K/D	非盲検 非無作為化	有効性 安全性	トラメチニブ2mg (1日1回経口投与)	○
海外第III相	MEK114267 (METRIC)	悪性黒色腫： 322例 BRAF V600E/K	非盲検 無作為化	有効性 安全性	トラメチニブ2mg(1日1回経口投与) 対照：ダカルバジン1000mg/m <sup>2</sup> (3週毎静脈内投与)又はパクリタキセル175mg/m <sup>2</sup> (3週毎静脈内投与)	◎

※：◎評価資料、○参考資料

1：MEK114784試験のパート2の対象はゲムシタビンの4週間隔投与スケジュール〔通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m<sup>2</sup>を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す〕が承認された癌腫（固形癌）であった。

## 2) 非小細胞肺癌

ダブラフェニブ・トラメチニブ併用						
試験区分	試験番号	対象：例数 BRAF変異	試験デザイン	目的	投与	資料区分*
国際共同第II相	E2201	コホートB* <sup>1</sup> 非小細胞肺癌： 59例* <sup>2</sup> BRAF V600E	非盲検 非対照	有効性 安全性 忍容性 薬物動態	ダブラフェニブ(経口投与)とトラメチニブ(経口投与)の併用 ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回)	◎
		コホートC* <sup>3</sup> 非小細胞肺癌：34例 BRAF V600E			ダブラフェニブ(経口投与)とトラメチニブ(経口投与)の併用 ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回)	◎
		コホートA* <sup>1</sup> 非小細胞肺癌：84例 BRAF V600E			ダブラフェニブ150mg (1日2回経口投与)	◎

※：◎評価資料

\*1：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による治療歴のある患者

\*2：内2名が化学療法歴のない患者であり、コホートCの解析対象集団として扱うこととした

\*3：化学療法歴のない患者

## 3) 固形腫瘍及び有毛細胞白血病

試験区分	試験番号	対象：例数 BRAF変異	試験デザイン	目的	投与	資料区分*
国際共同第II相	X2201 (ROAR)	18歳以上の成人希少癌：141例 BRAF V600E	非盲検 非対照	有効性 安全性	ダブラフェニブとトラメチニブの併用(経口投与) ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回)	◎
海外第II相	XUS35T (NCI-MATCH)	18歳以上の成人希少癌：33例 BRAF V600E	非盲検		ダブラフェニブとトラメチニブの併用(経口投与) ・150mg(1日2回)/2mg(1日1回)	○
海外第I/IIa相	A2102	パート1 1歳以上18歳未満の小児進行固形腫瘍：27例 BRAF V600	非盲検 用量漸増	安全性 忍容性	ダブラフェニブカプセル/懸濁用粉末/分散錠(経口投与) ・3mg/kg/日(1日2回) ・3.75mg/kg/日(1日2回) ・4.5mg/kg/日(1日2回) ・5.25mg/kg/日(1日2回)	◎ <sup>#</sup>

試験区分	試験番号	対象：例数 BRAF変異	試験デザイン	目的	投与	資料区分*
海外 第I/IIa相	A2102	パート2 1歳以上18歳未満の 小児進行固形腫瘍： 58例 BRAF V600	非盲検 非対照	安全性 忍容性 薬物動態 有効性	ダブラフェニブカプセル/懸濁用粉末/分散錠 (経口投与) 12歳未満：5.25mg/kg/日(1H2回) 12歳以上：4.5mg/kg/日(1H2回)	◎#
海外 第I/II相	X2101	パートA 生後1ヵ月以上18歳未 満の小児再発又は難 治性固形腫瘍： 50例	非盲検 用量漸増	安全性 忍容性 薬物動態	トラメチニブ錠/粉末0.0125mg/kg/日、 0.025mg/kg/日、0.032mg/kg/日*、 0.04mg/kg/日 (1日1回経口投与) *6歳未満のみ	◎#
		パートB 生後1ヵ月以上18歳未 満の小児再発又は難 治性固形腫瘍： 41例 BRAF fusion、 BRAF V600変異も 含む	非盲検 非対照	安全性 忍容性 有効性	トラメチニブ錠/粉末(1日1回経口投与) 6歳未満：0.032mg/kg/日 6歳以上：0.025mg/kg/日	
		パートC 1歳以上18歳未満の 小児再発又は難治性 固形腫瘍： 18例 BRAF V600	非盲検 非対照	安全性 薬物動態 薬力学 有効性	ダブラフェニブカプセル/懸濁用粉末/分散錠とトラ メチニブ錠/粉末の併用(経口投与) 6歳未満： ・2.63mg/kg/日(1H2回)/0.032mg/kg/日(1H1回) ・5.25mg/kg/日(1H2回)/0.032mg/kg/日(1H1回) 6歳以上12歳未満： ・2.63mg/kg/日(1H2回)/0.025mg/kg/日(1H1回) ・5.25mg/kg/日(1H2回)/0.025mg/kg/日(1H1回) 12歳以上18歳未満： ・2.25mg/kg/日(1H2回)/0.025mg/kg/日(1H1回) ・4.5mg/kg/日(1H2回)/0.025mg/kg/日(1H1回)	
		パートD 1歳以上18歳未満の 小児再発又は難治性 固形腫瘍： 30例 BRAF V600	非盲検 非対照	安全性 薬物動態 薬力学 有効性	ダブラフェニブカプセル/懸濁用粉末/分散錠とトラ メチニブ錠/粉末の併用(経口投与) 6歳未満： ・2.63mg/kg/日(1H2回)/0.032mg/kg/日(1H1回) 6歳以上12歳未満： ・5.25mg/kg/日(1H2回)/0.025mg/kg/日(1H1回) 12歳以上18歳未満： ・4.5mg/kg/日(1H2回)/0.025mg/kg/日(1H1回)	
国内	NCCH1901	16～77歳の固形腫 瘍：55例 BRAF V600	非盲検 非対照	有効性 安全性	ダブラフェニブとトラメチニブの併用(経口投与) 150mg(1H2回)/2mg(1H1回)	○
国際共同 第II相	G2201 HGGコホー ト	1歳以上18歳未満の 再発又は難治性高悪 性度神経膠腫：41例 BRAF V600	非盲検 非対照	有効性 安全性 薬物動態	ダブラフェニブカプセル/分散錠とトラメチニブ錠/ 粉末の併用(経口投与) ダブラフェニブ 12歳未満：5.25mg/kg/日(1H2回) 12歳以上：4.5mg/kg/日(1H2回) トラメチニブ 6歳未満：0.032mg/kg/日(1H1回) 6歳以上：0.025mg/kg/日(1H1回)	◎

※：◎評価資料、○参考資料

#：小児用ドライシロップの承認申請時の参考資料

#### 4) 低悪性度神経膠腫

試験区分	試験番号	対象：例数 BRAF変異	試験デザイン	目的	投与	資料区分*
国際共同第II相	G2201 LGGコホート	1歳以上18歳未満の初回化学療法の適用となる低悪性度神経膠腫：110例 BRAF V600	非盲検 無作為化	有効性 安全性 薬物動態	ダブラフェニブカプセル/分散錠とトラメチニブ錠/粉末の併用（経口投与） ダブラフェニブ 12歳未満：5.25mg/kg/日(1日2回) 12歳以上：4.5mg/kg/日(1日2回) トラメチニブ 6歳未満：0.032mg/kg/日(1日1回) 6歳以上：0.025mg/kg/日(1日1回)	◎

※：◎評価資料

注) 本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈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

〈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

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

#### (2) 臨床薬理試験

##### 1) ダブラフェニブ・トラメチニブ併用

##### 海外第I/II相臨床試験（BRF113220試験、外国人のデータ）<sup>1)</sup>

本試験は、パートA～Dの4パートからなる第I/II相試験である。パートB、Cについて記載する。

〈試験デザイン〉

多施設共同、非盲検、非対照（パートB 第I相）/無作為化（パートC 第II相）試験

〈対象〉

パートB：BRAF遺伝子変異を有する悪性黒色腫又は結腸直腸癌患者135例

パートC：BRAF遺伝子変異を有する転移性悪性黒色腫の患者162例

〈試験方法〉

パートB：

B-1：ダブラフェニブ1回75mg1日2回/トラメチニブ1mg1日1回併用投与

B-2：ダブラフェニブ1回150mg1日2回/トラメチニブ1mg1日1回併用投与

B-3：ダブラフェニブ1回150mg1日2回/トラメチニブ1.5mg1日1回併用投与

B-4：ダブラフェニブ1回150mg1日2回/トラメチニブ2mg1日1回併用投与

パートC：

C-1：ダブラフェニブ1回150mg1日2回/トラメチニブ1mg1日1回併用投与

C-2：ダブラフェニブ1回150mg1日2回/トラメチニブ2mg1日1回併用投与

C-対照：ダブラフェニブ1回150mg1日2回連日投与

〈試験結果〉

パートBでは、135例全例に少なくとも1件の有害事象が発現した。主な有害事象（合計の発現率40%超）は発熱、疲労、悪寒及び悪心であった。127/135例（94%）に、副作用が1件以上発現した。

コホートB-4(79例)の1例にDLTに該当するGrade 1の好中球性脂肪織炎が認められた。

パートCでは、162例を対象に2レジメンの併用療法（C-1群及びC-2群）の有効性及

び安全性についてダブラフェニブ単剤投与（C-対照）と比較した。主要評価項目のPFSの解析の結果、ダブラフェニブ単剤療法と比較してダブラフェニブ/トラメチニブの併用療法はいずれのレジメンにおいても統計学的に有意なPFSの延長が認められた [Kaplan-Meier法で推定した中央値：C-1群9.2ヵ月、C-2群9.4ヵ月、C-対照群5.8ヵ月、ハザード比（C-1群とC-対照群）0.56（95%CI：0.37～0.87）、両側log-rank検定  $p=0.0057$ 、ハザード比（C-2群とC-対照群）0.39（95%CI：0.25～0.62）、両側log-rank検定  $p<0.0001$ ]。安全性について、治験薬の減量/投与中断/投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、副作用、死亡に至った重篤な有害事象の発現率は、C-対照群と比べ併用療法の2群の方が高かった。併用療法の2群の比較では、いずれのカテゴリーの有害事象の発現率もC-2群の方が高かった。併用療法の2群で認められた主な有害事象は、C-1群では発熱、疲労、悪心、悪寒、関節痛及び頭痛、C-2群では発熱、悪寒、疲労、悪心、嘔吐及び下痢であった。C-対照群で認められた主な有害事象は疲労、発疹、関節痛、脱毛症及び頭痛であり、このうち、発疹及び脱毛症の発現率は併用療法の2群よりも高かった。

注)本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈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

〈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

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

## 2)トラメチニブ単剤療法

### ①海外第I相臨床試験（MEK111054試験、外国人のデータ）<sup>2, 3)</sup>

〈試験デザイン〉

多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増試験

（本試験は用量漸増コホート、拡大コホート、薬力学的用量設定コホートの3パートで構成された。）

〈対象〉固形癌又はリンパ腫患者（206例）

パート1：組織診又は細胞診により固形癌又はリンパ腫と確定診断され、標準治療が奏効しない患者又は既承認の治療薬もしくは根治的治療法がない患者55例

パート2：組織診又は細胞診により悪性黒色腫、膵臓癌、非小細胞肺癌、KRAS又は*BRAF*変異を有する結腸直腸癌（CRC）、又は*BRAF*変異を有するその他の腫瘍の患者112例

パート3：腫瘍組織が生検可能で、腫瘍組織検体の提供に同意する患者39例

〈試験方法〉

パート1：（用量漸増コホート）及びパート2：（拡大コホート）

- ・コホート1～5：トラメチニブ0.125、0.25、0.5、1.0及び2.0mgを1日1回21日間投与した後、7日間の休薬期間を設定した。
- ・コホート6：トラメチニブ10mgの初期負荷投与量（LD）投与（2日間）+トラメチニブ3mg1日1回連日投与
- ・コホート7：トラメチニブ6mgのLD投与（2日間）+トラメチニブ2mg1日1回連日投与
- ・コホート8：トラメチニブ8mgのLD投与（2日間）+トラメチニブ2.5mg1日1回連日投与

- ・コホート9：トラメチニブ6mgのLD投与（1日間）+トラメチニブ2mg1日1回連日投与
- ・コホート10：トラメチニブ3.0mg1日1回連日投与
- ・コホート11：トラメチニブ4.0mg1日1回連日投与
- ・コホート12：トラメチニブ2.5mg1日1回連日投与

パート3：（薬力学的用量設定コホート）

1～15日までトラメチニブ2.5mg以下の用量で1日1回連日投与し、その後、トラメチニブ2mg又は2.5mgを1日1回連日投与した。

<試験結果>

- ・治験薬の投与を受けた全例（206例）に1件以上の有害事象が発現した。重篤な有害事象は全206例中64例（31%）に認められた。各用量群で多く認められた有害事象は発疹、下痢及び疲労であった。
- ・DLTとして、パート1のトラメチニブ2.0mgを投与群でGrade 3の発疹が、コホート6の2/4例で10mg初期負荷投与量の投与終了前後にGrade 2の網脈絡膜症、Grade 3の下痢、Grade 3の発疹が、コホート11の1/3例でGrade 2の網脈絡膜症が認められた。以上より、パート1で得られた安全性及び忍容性データに基づき、トラメチニブのMTDは、3.0mg1日1回投与とされた。
- ・トラメチニブ1回0.5、1又は2mgを1日1回投与した23例でベースライン及び投与15日目に腫瘍組織の免疫組織化学的検査を行ったところ、投与量及び曝露量の増加に伴いMAPキナーゼ経路の阻害、腫瘍細胞の増殖及びアポトーシスの誘導を示すバイオマーカーのベースラインからの変化率が増加した。部分集団で2mgを1日1回投与したときの変化率（中央値）はpERK阻害率62%（n=3）、Ki67阻害率83%（n=4）、p27増加率171%（n=4）であり、MAPK/ERK経路の阻害が確認された。
- ・補正QT間隔（QTc）と血漿中トラメチニブ濃度との間の曝露量-反応関係について非線形混合効果モデルで解析したところ、試験集団固有の補正べき数（推定値0.429）を用いたQT間隔の心拍補正（QTcP）を用いて検討したところ、QTcPとトラメチニブの曝露量の傾きの推定値の95%CIは0を含み（推定値：0.0987 [95%CI：-0.0000840, 0.197]）、曝露量とQTcPの関係は統計学的に有意ではなかった。Fridericiaの補正式で補正したQT間隔（QTcF）でも同様の結果が確認された（推定値：0.0932 [95%CI：-0.00421, 0.191]）。また、トラメチニブ2mg1日1回投与の定常状態におけるCmax平均値（22.2ng/mL）でのQTcP予測変化量の中央値（90%CI）は2.2msec（0.2, 4.0）であった。同用量を投与時のCmaxの最高値（32.9ng/mL）でのQTcP予測変化量の中央値は3.2msecであった。これらのデータから、トラメチニブ2mg1日1回投与はQTcに関して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された。

注）本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

<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

<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

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

## ②国内第I相臨床試験 (MEK114784試験) パート1<sup>4)</sup>

<試験デザイン>

多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増試験

<対象>

標準治療に不応または標準治療がない進行固形癌を有する日本人患者13例

<試験方法>

トラメチニブとして1mg、2mg又は3mgの1日1回経口投与をデザインに従って漸増した。

<試験結果>

- ・ 治験薬の投与を受けた13例全例で何らかの有害事象が発現した。Grade 3以上の有害事象は4例 (31%)、重篤な有害事象は3例 (23%)、治験薬の投与中止に至った有害事象は1例 (8%) に発現し、死亡に至った有害事象は認められなかった。
- ・ DLTはトラメチニブ2mg投与群1/6例にGrade 3の肺炎が認められた。本試験では、トラメチニブ1日1回3mg投与まで用量漸増したが、MTDには達しなかった。

なお、本試験では、対象を*BRAF*遺伝子変異を有する固形癌患者に限定していなかった。本試験に参加した固形癌患者13例中2例が悪性黒色腫患者であったが、提供された腫瘍組織に対し探索的に実施された遺伝子変異解析において*BRAF*遺伝子変異は認められなかった。従って、国内において*BRAF* V600E/K遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者に対しトラメチニブ単剤療法を臨床試験で使用した実績はない。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

(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
- (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
- 本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

## 3)小児における成績

### 海外第I/II相臨床試験 (小児X2101試験、外国人のデータ)<sup>5)</sup>

<試験デザイン>

多施設共同、非盲検、用量漸増試験

<対象>

生後1ヵ月以上18歳未満の固形腫瘍又は蔓状神経線維腫を有する小児患者 (パートA及びB)、1歳以上18歳未満の*BRAF* V600遺伝子変異を有する再発又は難治性固形腫瘍の患者 (パートC)、及びWHO grade 1又は2の神経膠腫、又はランゲルハンス細胞組織球症の患者 (パートD) (パートA: 50例、パートB: 41例、パートC: 18例、パートD: 30例)

<試験方法>

パートA (トラメチニブ単剤療法用量漸増・年齢別用量設定・延長パート):

トラメチニブ\*は、用量漸増パートで2歳以上18歳未満には体重80kgで換算したトラメチニブ成人用量 (1回2mg1日1回) の50%である0.0125mg/kg/日から投与を開始し、

0.025mg/kg/日、及び0.04mg/kg/日まで、3+3用量漸増デザインにより順次漸増した。年齢別（生後1ヵ月以上2歳未満、2歳以上12歳以下、12歳超）用量設定パートでは、用量漸増パートで決定したトラメチニブの用量を投与し、年齢区分ごとに第Ⅱ相試験推奨用量（RP2D）を確認した。最大耐量（MTD）に到達した場合はその用量を、到達しなかった場合は十分な曝露量を得るためのPK基準に合致する用量（6例中5例で第15日目のトラメチニブの血漿中トラフ濃度が10ng/mL以上）を、RP2Dとして選択した。なお、本試験の実施中又は完了したパートA、B及びCの解析結果から、6歳未満においてはトラメチニブ0.025mg/kg/日では成人悪性黒色腫患者に対し有効性を示す推奨用量に相当する目標曝露量に到達する可能性が低いことが示唆されたため、6歳未満を対象にトラメチニブ\*0.025mg/kg/日超かつ0.04mg/kg/日未満の中間用量である0.032mg/kg/日を投与する延長パートを追加した。

パートB（組織型別コホートでのトラメチニブ単剤療法拡大パート）：

パートAで決定された推奨用量であるトラメチニブ\*0.032mg/kg/日（6歳未満）又は0.025mg/kg/日（6歳以上）を、28日間を1サイクルとして1日1回空腹時に経口投与した。

パートC（ダブルフェニブ／トラメチニブ併用療法用量漸増パート）：

トラメチニブ\*はパートAで決定されたRP2Dを投与した。ダブルフェニブは、12歳未満では5.25mg/kg/日を1日2回、12歳以上では4.5mg/kg/日を1日2回投与した。なお、ダブルフェニブの開始用量は50%（それぞれ2.63mg/kg/日、2.25mg/kg/日）とした。

パートD（組織型別コホートでのダブルフェニブ／トラメチニブ\*併用療法拡大パート）：

パートCで決定されたダブルフェニブ／トラメチニブ\*併用療法のRP2D（6歳未満：ダブルフェニブ2.63mg/kgを1日2回連日投与＋トラメチニブ0.032mg/kgを1日1回連日投与、6歳以上12歳未満：ダブルフェニブ2.63mg/kgを1日2回連日投与＋トラメチニブ0.025mg/kgを1日1回連日投与、12歳以上18歳未満：ダブルフェニブ2.25mg/kgを1日2回連日投与＋トラメチニブ0.025mg/kgを1日1回連日投与）を、28日間を1サイクルとして反復投与した。

\*トラメチニブは錠剤（0.125、0.5及び2mg）を使用し、嚥下が困難な患者には経口服液剤用の粉末（溶解後0.05mg/mL）を使用した。

#### <試験結果>

- ・パートAにおいて、0.0125mg/kg/日群（n=3）では用量制限毒性（DLT）は認められなかった。0.025mg/kg/日群（n=19）では3例にDLTが認められた（低ナトリウム血症1例、粘膜の炎症2例）。0.04mg/kg/日群（n=15）では5例にDLTが認められ（骨盤膿瘍、粘膜の炎症、低ナトリウム血症、ALT増加、AST増加、ざ瘡様皮膚炎各1例）、忍容性を示さなかった。6歳未満の0.032mg/kg/日群（n=11）では、DLTは認められなかった。以上より、トラメチニブ単剤療法のRP2Dは、6歳未満では0.032mg/kg/日、6歳以上では0.025mg/kg/日と決定された。
- ・パートBにおいて、トラメチニブ単剤療法での治験担当医師判定に基づくORRは、BRAF fusion陽性の神経膠腫（26例）で19.2%（95%CI：6.6-39.4）、Dombi基準を用いた蔓状神経線維腫を有するNF-1（31例）で6.5%（95%CI：0.8-21.4）、BRAF V600変異陽性の神経膠腫（13例）で38.5%（95%CI：13.9-68.4）であった。
- ・パートBにおいて、41/41例（100%）に有害事象が発現した。重篤な有害事象は23例（56.1%）に認められ、主なものは発熱6例（14.6%）、医療機器関連感染3例（7.3%）、肺炎、嘔吐、上気道感染、水痘、誤嚥各2例（4.9%）であった。重篤な有害事象のうち、偶発的過量投与、ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加、食欲減退、医療機器関連感染、下痢、脳症、疲労、血尿、水頭症、低血圧、爪囲炎各1例は、治験薬との関連ありと判断された。投与中止に至った有害事象は

11例 (26.8%) に認められ、主なものは悪心、ざ瘡様皮膚炎、発疹各2例 (4.9%) であった。投与中又は最終投与後30日以内の死亡は認められなかった。

・パートCにおいて、ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法では、DLTは認められず、MTDに到達しなかった。ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法のRP2Dは、6歳未満ではダブラフェニブ5.25mg/kg/日 (1日2回) +トラメチニブ0.032mg/kg/日 (1日1回)、6歳以上12歳未満ではダブラフェニブ5.25mg/kg/日 (1日2回) +トラメチニブ0.025mg/kg/日 (1日1回)、12歳以上18歳未満ではダブラフェニブ4.5mg/kg/日 (1日2回) +トラメチニブ0.025mg/kg/日 (1日1回) と決定された。

・パートC及びパートDにおいて、ダブラフェニブ/トラメチニブ併用療法での治験担当医師判定に基づく奏効率 (ORR) は、BRAF V600変異陽性の神経膠腫 (WHO grade 1又は2の神経膠腫34例、WHO grade 3又は4の神経膠腫2例、計36例) で52.8% (95%CI : 35.5-69.6)、ランゲルハンス細胞組織球症 (12例) で58.3% (95%CI : 27.7-84.8) であった。

・パートCにおいて、18/18例 (100%) に有害事象が発現した。重篤な有害事象は8例 (44.4%) に認められ、主なものは発熱4例 (22.2%)、嘔吐、駆出率減少、脱水各2例 (11.1%) であった。重篤な有害事象のうち、脱水、駆出率減少各2例、悪心、発熱、嘔吐各1例は、治験薬との関連ありと判断された。投与中止に至った有害事象は4例 (22.2%) に認められた。内訳は、虹彩毛様体炎、嘔吐、ALT増加、駆出率減少、脂肪織炎各1例であった。有害事象により死亡した患者はいなかった。

・BRAF V600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) を対象に、ダブラフェニブ (12歳未満 : 2.625mg/kg、12歳以上 : 2.25mg/kg を1日2回連日投与) 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 (①WHO 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) を検討する第I/II相非盲検非対照試験を実施した。奏効率\*\* (%) はそれぞれ①25.0 (95%CI : 8.7-49.1) 及び②60.0 (95%CI : 26.2-87.8) であった。

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、100%であった。主な副作用は発熱16/30例 (53.3%)、疲労11/30例 (36.7%)、皮膚乾燥11/30例 (36.7%) であった。

\* 小児に対する本剤の承認用法・用量は、体重26kg以上38kg未満の患者は1mg、38kg以上51kg未満の患者は1.5mg、51kg以上の患者は2mgを1日1回経口投与である。

\*\* ①はRANO LGG (2011) 基準による独立画像判定に基づく判定 (CR+PR)、②はHistiocyte 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)。

### (3) 用量反応探索試験

「V-5. (2) 臨床薬理試験」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証  
試験

① 根治切除不能な悪性黒色腫

〈ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法〉

i) 国内第I/II相臨床試験 (MEK116885試験)<sup>6)</sup>

目的：BRAF V600E又はV600K変異を有する<sup>注1)</sup> 進行固形癌（第I相パート）及び皮膚悪性黒色腫（第II相パート）を有する患者を対象に、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を検討する。

注1) 第I相パートはダイレクトシーケンス法、第II相パートは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。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
実施国	日本
対象	BRAF V600E/K変異を有する進行固形癌患者(第I相パート)6例 BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者(第II相パート)6例
主な登録基準	〈第I相パート〉 ・ 組織診又は細胞診により進行固形癌と確定診断され、BRAF V600E又はV600K陽性腫瘍であることが確認された20歳以上の患者 ・ 標準治療が奏効しない又は既承認薬による治療法もしくは根治的治療法のない腫瘍をもつ患者 〈第II相パート〉 ・ 組織診又は細胞診により皮膚悪性黒色腫と確定診断され、BRAF V600E又はV600K陽性腫瘍であることが確認された20歳以上の患者 ・ 切除不能(III期)又は転移性(IV期)の腫瘍をもつ患者 ・ 進行あるいは転移病変に対する全身抗癌療法歴がある被験者の登録は認められないが、全身抗癌療法が術後補助療法として行われている場合は登録可能とした ・ 測定可能病変を有する患者  第I相及び第II相パート共にECOGの評価尺度に基づくPS(ECOG PS)が0又は1の患者
主な除外基準	〈第I相/第II相パート共通〉 ・ BRAF阻害薬(ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、LGX818、XL281/BMS-908662等)又は、MEK阻害薬(トラメチニブ、AZD6244、RDEA119等)による治療歴を有する患者。なお、第I相パートではBRAF阻害薬又はMEK阻害薬による治療歴があっても、それによって起因する重要な毒性(significant toxicity)を発現したことがない患者の登録は許容した(すなわち、治療の中止が必要となった毒性、Grade 3又は4の毒性、BRAF阻害薬と関連する有棘細胞癌及びケラトアクトーマの既往がある場合は除外することとした。BRAF阻害薬又はMEK阻害薬の治療の効果が不十分であった場合は登録を許容することとした)。 ・ 治験薬投与開始前28日以内又は半減期の5倍以内の期間(最小14日間)に他の抗癌剤治験薬を使用した患者 ・ 前治療の抗癌療法に起因する毒性(脱毛症を除く)が軽快せず、CTCAE version 4.0(CTCAE v4.0)でGrade 2以上である患者 ・ 心血管系リスクの既往又は合併症を有する患者[Bazettの補正式を用いたQTcが480 msec以上の患者、臨床的に問題のあるコントロール不良の不整脈の既往又は合併症を有する患者、治験薬投与開始前6ヵ月以内の急性冠動脈症候群、冠動脈形成術又はステント留置術の既往のある患者、NYHA分類クラスII～IVの心不全の既往又は合併症を有する患者、コントロール不良の高血圧の患者、植込み型除細動器又は心臓ペースメーカーを使用中の患者、心臓転移がある患者、Grade 2以上の形態学的/機能的な心臓弁膜異常を有する患者等とした] ・ 網膜静脈閉塞の既往又は合併症のある患者 〈第II相パートのみ〉 ・ III期(切除不能)又はIV期(転移性)悪性黒色腫病変に対する全身抗癌療法(化学療法、免疫療法、生物学的療法、ワクチン療法、又は治験薬による治療)歴を有する患者。ただし、全身抗癌療法が術後補助療法として行われている場合は登録可能とした。

試験方法	ダブラフェニブ1回150mgを1日2回/トラメチニブ2mgを1日1回経口投与。第I相パートではDLTの評価も行った。第II相パートへの移行は、第I相パートにおける利用可能な安全性、忍容性及びPKデータの評価に基づき決定した。	
主要評価項目	〈第I相パート〉 有害事象、臨床検査値及びバイタルサインの変化、理学的検査、各種検査によって評価される安全性及び忍容性 〈第II相パート〉 確定ORR：RECIST ver 1.1ガイドラインに基づきCR又はPR（治験責任医師判定に基づく判定）が確定した被験者の割合（%）	
副次評価項目	〈第II相パート〉 有害事象、臨床検査値及びバイタルサインの変化、理学的検査、各種検査によって評価される安全性及び忍容性	
結果 (データカット オフ：2014年 9月)	有効性	〈第II相パートの主要評価項目〉 治験責任医師判定に基づく最良総合効果（確定）は6例中2例（33%）がCR、3例（50%）がPR、1例（17%）がSDであり、確定ORRは83%（90%CI：41.8～99.1、95%CI：35.9～99.6）であった。
	安全性	〈第I相パートの主要評価項目、第II相パートの副次評価項目〉 副作用発現率は、第I相パートでは6/6例（100%）、第II相パートでは6/6例（100%）であった。 試験全体で見られた主な副作用（30%以上）は、発熱8/12例（66.7%）、AST増加及び末梢性浮腫各6/12例（50.0%）、口内炎及び頭痛各5/12例（42%）、ALP増加、ざ瘡様皮膚炎、紅斑及び斑状丘疹状皮膚疹各4/12例（33%）であった。 本試験において有害事象による死亡例は認められなかった。 重篤な有害事象は、第I相パートの1例に発現し（Grade 2の肺臓炎）、副作用と判断された。第II相パートでは重篤な有害事象は認められなかった。 投与中止に至った有害事象は、第I相パートの1例1件（Grade 3のALP増加）及び第II相パートの1例1件（Grade 3のぶどう膜炎）に発現し、いずれの事象も副作用と判断された。第I相パートのDLT評価期間（治験薬投与開始後21日間）中に、DLT評価対象集団の全5例にDLTの発現は認められなかった。
	薬物動態	〈第I相パート部分〉 ダブラフェニブ150mgを1日2回反復投与及びトラメチニブ2mgを1日1回反復併用投与した時のダブラフェニブ及びトラメチニブの吸収は速やかであった。 反復投与時の血漿中ダブラフェニブのAUC <sub>0-12h</sub> は単回投与時よりも減少し、ダブラフェニブが自己代謝酵素を誘導する結果を支持した。 血漿中のダブラフェニブ及び代謝物濃度はWeek8以降のばらつきが大きいものの、Week3までに定常状態に達すると考えられた。 血漿中トラメチニブはWeek3までに定常状態に達すると考えられた。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈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

〈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

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

ii) 海外第Ⅲ相臨床試験 (MEK116513試験、COMBI-v、外国人のデータ)<sup>7, 8)</sup>

目的：BRAF V600E又はBRAF V600K変異を有する<sup>注1)</sup> 切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、OSを指標としてベムラフェニブ単剤療法に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の優越性を検証する。

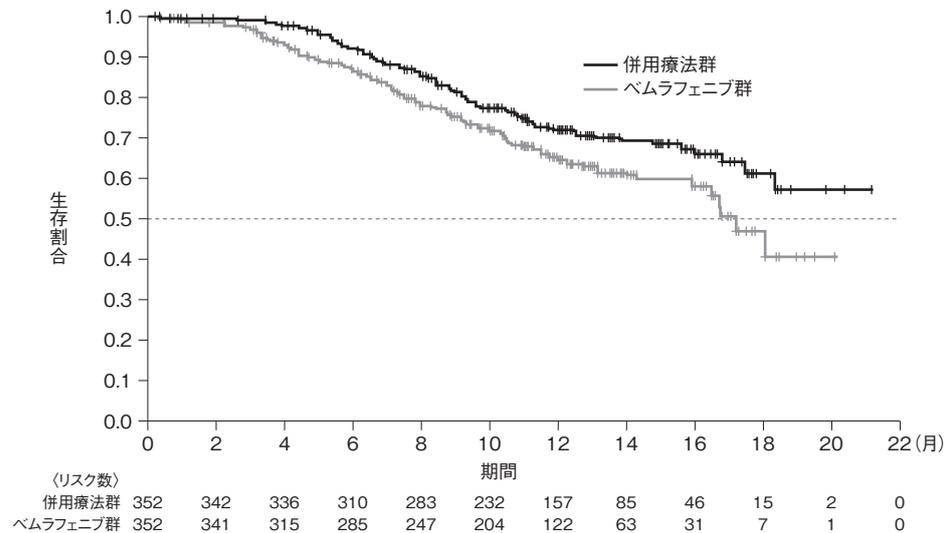
注1)コンパニオン診断薬として製造販売承認されているTHxID BRAFキットを用いて検査された。

試験デザイン	非盲検、無作為化、比較試験
実施国	28カ国
対象	BRAF V600E又はBRAF V600K遺伝子変異を有する進行性又は転移性の悪性黒色腫患者704例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・組織学的に進行性(切除不能Ⅲc期)又は転移性(Ⅳ期)の皮膚悪性黒色腫と確定診断されたBRAF V600E/K変異を有する18歳以上の患者。</li> <li>・RECIST ver 1.1に基づく測定可能病変を有する患者</li> <li>・抗悪性腫瘍療法の治療歴に関連したすべての毒性が、CTCAE v4に基づきグレード1以下である患者</li> <li>・ECOG PSが0~1の患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・BRAF阻害剤(ダブラフェニブ、ベムラフェニブ等)又はMEK阻害剤(トラメチニブ等)の治療歴を有する患者</li> <li>・進行性(切除不能Ⅲc期)又は転移性(Ⅳ期)の悪性黒色腫に対する抗悪性腫瘍剤による全身療法(化学療法、免疫療法、生物学的療法、ワクチン療法又は治験薬による治療)の治療歴を有する患者。但し、術後補助療法としての抗悪性腫瘍剤による全身療法は許容される(ただし、イピリムマブによる治療は組入れ8週間までに終了することとした)。</li> <li>・他の悪性腫瘍の既往を有する患者。ただし、無病期間が3年以上の場合(例：二次癌がindolentな場合、又は3年以上前に二次癌が完全に治療されていた場合)又は悪性黒色腫以外の皮膚癌で完全に切除されていた場合は組入れ可とした。</li> <li>・脳転移のある患者。ただし、以下の場合は組入れ可能とした。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・すべての脳転移病変が手術又は定位放射線(術後治療としての全脳照射も可)で完全に治療されている場合</li> <li>・連続2回(6週間を超える間隔)のMRI又はCTで、脳転移病変が無作為化前12週間以上安定(病変が拡大していない等)であることが確認されており、かつ無作為化前4週間以上コルチコステロイド投与をしなくとも無症候性であり、かつ無作為化前4週間以上酵素誘導性抗痙攣薬を用いていない場合</li> </ul> </li> <li>・下記のいずれかの心血管系リスク又は既往のある患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・左室駆出率(LVEF)値が基準値下限より低い</li> <li>・心電図上のBazett's formula補正QT間隔(QTcB)が480msec以上</li> <li>・高血圧治療薬による血圧コントロール不良の患者(収縮期血圧が140mmHg超及び/又は拡張期血圧が90mmHg超)</li> </ul> </li> <li>・管理不能な電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症)、QT延長症候群又はQT間隔を延長する作用が知られている医薬品を服薬中の患者</li> <li>・網膜静脈閉塞又は中心性漿液性網膜症を有する又は既往のある患者</li> </ul>
試験方法	患者を1：1の割合で併用療法群とベムラフェニブ群に無作為化割り付けした。 併用療法群： ダブラフェニブ1回150mgを1日2回経口投与及びトラメチニブ2mg1日1回経口投与 ベムラフェニブ群： ベムラフェニブ1回960mg1日2回経口投与
主要評価項目	OS
副次評価項目	PFS、ORR、安全性

結果  
(データカット  
オフ：2014年  
4月)

有効性  
・ 合計704例の患者が1：1の割合で併用療法群 (352例)とベムラフェニブ群 (352例)に無作為  
割り付けされた。  
主要評価項目  
・ OSの中間解析において、OSの中央値は併用療法群で未到達、ベムラフェニブ群で17.2ヵ月、ハ  
ザード比は0.69 (95%CI：0.53-0.89)であり、ベムラフェニブ群と比較して併用療法群における統  
計学的に有意なOSの延長が確認された (p=0.005、層別log-rank検定)。

OSのKaplan-Meier曲線 (MEK116513試験ITT集団、2014年4月17日カットオフ)



副次評価項目

- ・ PFSの中央値は、併用療法群で11.4ヵ月、ベムラフェニブ群で7.3ヵ月であり、ハザード比は0.56 (95%CI：0.46-0.69)であり、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PFSの延長が認められた (p<0.001、層別log-rank検定)。
- ・ 治験責任医師判定に基づく確定ORRは、併用療法群で64%、ベムラフェニブ群で51%であり、併用療法群とベムラフェニブ群のORRに統計学的に有意な差が認められた (ORRの差13%、95%CI：5.7-20.2、p=0.0005、 $\chi^2$ 検定)。
- ・ 治験責任医師判定に基づく確定奏効期間 (DOR) の中央値は、併用療法群で13.8ヵ月、ベムラフェニブ群で7.5ヵ月であった。
- ・ 本中間結果を受け独立データモニタリング委員会 (IDMC) が有効中止を勧告したため、本治験では治験実施計画書を改訂し、ベムラフェニブ群の患者の併用療法へのクロスオーバーを認め、OS等の追跡調査が行われている。

安全性  
副作用は併用療法群の320/350例 (91%)、ベムラフェニブ群の342/349例 (98%)に認められた。主なものは、併用療法群では発熱163例 (47%)、悪寒98例 (28%)、悪心81例 (23%)等、ベムラフェニブ群では関節痛162例 (46%)、発疹146例 (42%)、脱毛症136例 (39%)等であった。本試験において副作用による死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、併用療法群の131例 (37%)、ベムラフェニブ群の122例 (35%)に認められた。主なものは、併用療法群では発熱49例 (14%)、駆出率減少24例 (7%)、悪寒13例 (4%)等、ベムラフェニブ群では扁平上皮癌33例 (9%)、ケラトアカントーマ21例 (6%)、皮膚有棘細胞癌17例 (5%)等であった。投与中止に至った有害事象は、併用療法群の44例 (13%)、ベムラフェニブ群の41例 (12%)に認められた。主なものは、併用療法群では発熱12例 (3%)、駆出率減少10例 (3%)等、ベムラフェニブ群では関節痛7例 (2%)、AST増加5例 (1%)、ALT増加4例 (1%)等であった。

iii) 海外第Ⅲ相臨床試験 (MEK115306試験、COMBI-d、外国人のデータ)<sup>9-11)</sup>

目的：BRAF V600E又はBRAF V600K変異を有する<sup>注1)</sup> 切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に、PFSを指標としてダブラフェニブ単剤療法に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の優越性を検証する。

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。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、ダブラフェニブ対照、並行群間
実施国	14カ国(アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、オランダ、ロシア、スペイン、スウェーデン、ウクライナ、英国、米国)
対象	進行あるいは転移病変に対する全身抗腫瘍療法歴のないBRAF V600E/K変異を有する転移性悪性黒色腫患者423例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・組織学的に進行性(切除不能Ⅲc期)又は転移性(Ⅳ期)の悪性黒色腫と確定診断され、BRAF V600E又はV600K変異を有する18歳以上の患者。ただし、眼及び粘膜悪性黒色腫の患者は除外。</li> <li>・組入れ時にRECIST ver 1.1に基づく測定可能病変を有する患者</li> <li>・進行性又は転移性の悪性黒色腫に対する全身性抗悪性腫瘍療法歴を有する患者は登録不可としたが、術後補助療法として全身性抗悪性腫瘍療法の投与を受けた患者は登録可能。</li> <li>・前治療(抗悪性腫瘍療法)に関連した毒性(脱毛症及び治験実施計画書に定める臨床検査値は除く)は、CTCAE v4.0で無作為化割付け時Grade 1以下</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・BRAF又はMEK阻害剤による治療歴がある患者</li> <li>・他の悪性腫瘍の既往のある患者</li> <li>・網膜静脈閉塞又は中心性漿液性網膜症の既往又は疑いのある患者</li> <li>・脳転移のある患者</li> </ul>
試験方法	<p>患者を1：1の割合で併用療法群と単剤療法群に無作為化割り付けした。</p> <p>併用療法群： ダブラフェニブ150mg/回1日2回及びトラメチニブ2mg1日1回空腹時に経口投与</p> <p>単剤療法群： ダブラフェニブ150mg/回1日2回及びプラセボ1日1回空腹時に経口投与</p>
主要評価項目	PFS
副次評価項目	OS、ORR
結果 (データカット オフ：2013年 8月)	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・合計423例の患者が1：1の割合で併用療法群(211例)と単剤療法群(212例)に無作為割り付けされた。</li> </ul> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治験責任医師判定に基づくPFSの中央値は、併用療法群で9.3ヵ月、単剤療法群で8.8ヵ月であり、ハザード比は0.75(95%CI：0.57-0.99)であった。併用療法群において、単剤療法群に比較して統計学的に有意なPFSの延長が認められた(p=0.035、層別log-rank検定)。</li> <li>・〈フォローアップ〉予め計画された解析ではなかったが、治験責任医師判定に基づくPFSの中央値は、併用療法群で11.0ヵ月、単剤療法群で8.8ヵ月であり、ハザード比は0.67(95%CI：0.53-0.84)であった。併用療法群において、単剤療法群に比較して統計学的に有意なPFSの延長が認められた(p&lt;0.001、層別log-rank検定)。<sup>[データカットオフ：2015年1月]</sup></li> </ul> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・OSの中央値は、併用療法群で25.1ヵ月、単剤療法群で18.7ヵ月であり、ハザード比は0.71(95%CI：0.55-0.92)であった。併用療法群において、単剤療法群に比較して統計学的に有意なOSの延長が認められた(p=0.011、層別log-rank検定)。<sup>[データカットオフ：2015年1月]</sup></li> <li>・治験責任医師判定に基づくORRは、併用療法群で67%、単剤療法群で51%であり、併用療法群と単剤療法群のORRに統計学的に有意な差が認められた(ORRの差15%、95%CI：5.9-24.5、p=0.0015、<math>\chi^2</math>検定)。</li> </ul>

結果 (データカット オフ：2013年 8月)	安全性	副作用は併用療法群の179/209例(86%)、単剤療法群の186/211例(88%)に認められた。主なものは、併用療法群では発熱98例(47%)、悪寒57例(27%)、疲労52例(25%)等、単剤群では過角化63例(30%)、疲労56例(27%)、脱毛症52例(25%)等であった。 本試験において副作用による死亡例は認められなかった。 重篤な有害事象は、併用療法群の73例(35%)、単剤療法群の64例(30%)に認められた。主なものは、併用療法群では発熱31例(15%)、悪寒8例(4%)、駆出率減少6例(3%)、低血圧6例(3%)等、単剤療法群では発熱14例(7%)、皮膚有棘細胞癌10例(5%)、基底細胞癌8例(4%)、扁平上皮癌8例(4%)等であった。 投与中止に至った有害事象は、併用療法群の19例(9%)、単剤療法群の11例(5%)に認められた。主なものは、併用療法群では発熱5例(2%)、駆出率減少3例(1%)、ALT増加及び錯乱状態各2例(<1%)等、単剤療法群では駆出率減少3例(1%)、発熱2例(<1%)等であった。
----------------------------------	-----	---

### 〈トラメチニブ単剤療法〉

#### 海外第Ⅲ相臨床試験 (MEK114267試験、METRIC、外国人のデータ)<sup>12、13)</sup>

目的：脳転移歴のない進行性又は転移性BRAF V600E/K変異を有する<sup>注1)</sup>悪性黒色腫患者におけるPFSを評価し、化学療法（ダカルバジン又はパクリタキセル）に対するトラメチニブの優越性を検証する。

注1) Response Genetics, Inc(RGI) BRAF Investigational Use Only(IUO) assayを用いて検査された。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、化学療法（ダカルバジン又はパクリタキセル）対照、並行群間
実施国	19カ国（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、ニュージーランド、ノルウェー、ポーランド、ロシア、スウェーデン、スイス、英国、ウクライナ、米国）
対象	進行あるいは転移病変に対する全身抗癌療法歴のないBRAF V600E/K変異を有する転移性悪性黒色腫患者322例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・組織学的に確定診断された進行性（切除不能Ⅲ期）又は転移性（Ⅳ期）の悪性黒色腫と確定診断され、BRAF V600E/K変異を有する18歳以上の患者。</li> <li>・進行性又は転移性悪性黒色腫に対する治療歴がない患者又は化学療法歴が1レジメンまでの患者</li> <li>・RECIST ver 1.1に基づく測定可能病変を有する患者</li> <li>・スクリーニング時に治験実施計画書に規定された十分な臓器機能を有する患者</li> <li>・ECOG PSが0～1である患者</li> <li>・治験実施計画書に規定された網膜静脈閉塞又は中心性漿液性網膜症の既往歴又は現病歴/リスクがない患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・BRAF阻害剤、MEK阻害剤、イピリムマブを投与した患者</li> <li>・脳転移の既往又は病変が認められる患者</li> <li>・下記のいずれかの心血管系リスク又は既往のある患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・心電図上のQTcBが480msec以上</li> <li>・コントロール不良の不整脈が認められる又は既往がある患者</li> <li>・過去6ヵ月以内に急性冠動脈症候群の既往歴、冠動脈血管形成術の施行歴、もしくはステント留置術の施行歴を有する患者</li> <li>・NYHA分類でクラスⅡ～Ⅳの心不全が認められる患者</li> </ul> </li> <li>・網膜静脈閉塞症又は中枢漿液性網膜症の既往又は病変、罹患リスクのある患者</li> </ul>
試験方法	トラメチニブ群：トラメチニブ2mgを1日1回空腹時に経口投与 化学療法群：ダカルバジン1000mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を3週間に1回又はパクリタキセル175mg/m <sup>2</sup> （体表面積）を3週間に1回点滴静注
主要評価項目	PFS
副次評価項目	OS、ORR及びDOR

<p>結果 (データカット オフ：2011年 10月)</p>	<p>有効性</p>	<p>・合計322例の患者が2：1の割合でトラメチニブ群(214例)と化学療法群(108例)に無作為割り付けされた。</p> <p>主要評価項目</p> <p>・治験責任医師判定に基づくPFSの中央値(Primary Efficacy集団)は、トラメチニブ群で4.8ヵ月、化学療法群で1.4ヵ月であり、ハザード比は0.44(95%CI：0.31-0.64)であった。トラメチニブ群において、化学療法群に比べ統計学的に有意なPFSの延長が認められた(p&lt;0.001、層別log-rank検定)。</p> <p>副次評価項目</p> <p>・OSについては両群ともにOSの中央値を算出できる例数には達していなかったが、ハザード比は0.53(95%CI：0.30-0.94、p=0.0181)であり、トラメチニブ群は化学療法群と比べてOSを延長させる傾向がみられた(p=0.0181、層別log-rank検定)。</p> <p>・治験責任医師判定に基づく確定ORRは、トラメチニブ群で24%、化学療法群で7%であり、トラメチニブ群と化学療法群のORRに統計学的に有意な差が認められた(ORRの差17%、95%CI：5.4-29.1、p=0.003、Fisherの直接確率検定)。</p> <p>・治験責任医師判定に基づく確定DORの中央値は、トラメチニブ群で5.5ヵ月であったが、化学療法群ではDORの中央値を算出できる例数に達していなかった。</p>
	<p>安全性</p>	<p>副作用はトラメチニブ群の205/211例(97%)、化学療法群の77/99例(78%)に認められた。主なものは、トラメチニブ群では発疹118例(56%)、下痢70例(33%)、ざ瘡様皮膚炎39例(18%)等、化学療法群では悪心29例(29%)、疲労20例(20%)、脱毛症19例(19%)等であった。</p> <p>本試験において副作用による死亡例はトラメチニブ群で1例(腎不全)が認められ、化学療法群では認められなかった。</p> <p>重篤な有害事象は、トラメチニブ群の38例(18%)、化学療法群の20例(20%)に認められた。主なものは、トラメチニブ群では蜂巣炎4例(2%)、貧血及び肺塞栓症各3例(1%)等、化学療法群では発熱4例(4%)、貧血及び胆嚢炎が各2例(2%)等であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、トラメチニブ群の20例(9%)、化学療法群の9例(9%)に認められた。主なものは、トラメチニブ群では肺臓炎、左室機能不全、腎不全、発疹、駆出率減少が各2例(&lt;1%)等、化学療法群では潮紅、末梢性感覚ニューロパチー各2例(2%)等であった。</p>

注)本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈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

〈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

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

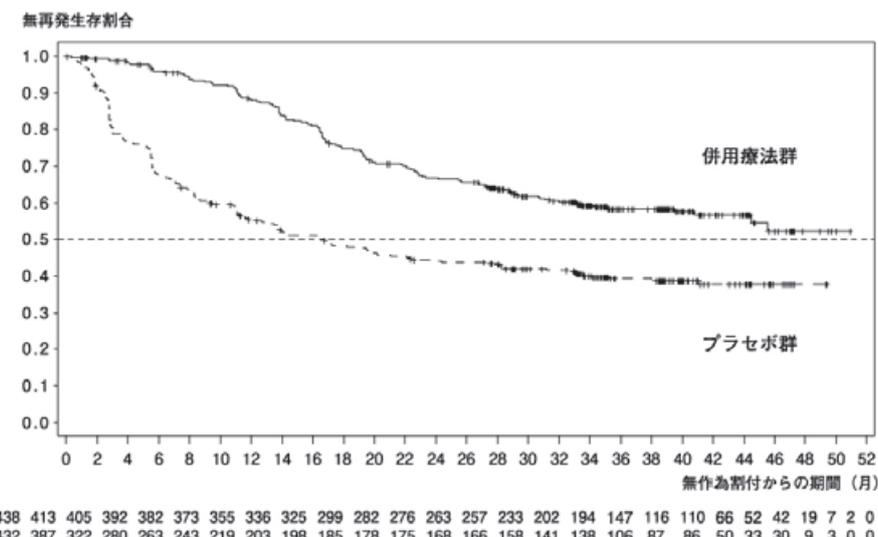
## ②悪性黒色腫の術後補助療法

### 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (F2301試験、COMBI-AD)<sup>14, 15)</sup>

目的：BRAF V600E/K変異を有する<sup>注1)</sup> 再発ハイリスクの悪性黒色腫の術後患者を対象に、RFSを指標としてプラセボに対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性について比較評価する。

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。

試験デザイン	多施設共同、国際共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照
実施国	日本、アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、オランダ、ニュージーランド、ノルウェー、ポーランド、ロシア連邦、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、イギリス、米国
対象	BRAF V600遺伝子変異を有する、病期Ⅲの再発ハイリスクの組織学的に確認された皮膚悪性黒色腫で、腫瘍が完全に切除された患者870例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ BRAF V600E/K遺伝子変異を有する、再発ハイリスク[病期Ⅲa(リンパ節転移1mm超)、Ⅲb、又はⅢc]の組織学的に確認された皮膚悪性黒色腫で腫瘍が完全に切除された18歳以上の患者。病期I又はIIの悪性黒色腫と診断された後に、切除可能なリンパ節の再発がみられた患者は適格とみなす。なお、病期等が不明の原発性悪性黒色腫患者は組入れ対象としない。</li> <li>・ 無作為化前12週間以内に外科的切除(直近の手術日と定義)により無病状態となった患者。</li> <li>・ 根治的外科手術から回復している患者。</li> <li>・ ECOG PSが0又は1の患者。</li> <li>・ 十分な臓器機能を有する患者。</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 粘膜又は眼の悪性黒色腫、あるいは切除不能なin-transit転移を有する患者。</li> <li>・ スクリーニング評価で遠隔転移巣が認められた患者。</li> <li>・ 悪性黒色腫に対して放射線療法を含む抗癌治療歴(化学療法歴、免疫療法歴、生物学的製剤による治療歴、ワクチン療法歴、又は治療薬投与歴)のある患者。なお、悪性黒色腫に対する手術歴を有する患者は組入れ可能とする。</li> <li>・ 以下に該当する患者を除く、悪性黒色腫を含む別の悪性腫瘍の既往歴又は合併症がある患者。病期Ⅲの悪性黒色腫の既往歴のある患者又は検査時期を問わずRAS活性化変異が確認された悪性腫瘍の既往歴のある患者は組入れ対象としない。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 無病期間が5年以上であれば、RAS活性化変異が確認された場合を除き、悪性腫瘍の既往歴のある患者は組入れ可能とする。</li> <li>・ 完全に切除された悪性黒色腫以外の皮膚癌(例、基底細胞癌、扁平上皮癌等)の既往歴のある患者は切除時点からの経過期間を問わず、組入れ可能とする。</li> <li>・ 治療が成功した上皮内癌の患者は組入れ可能とする。</li> <li>・ 多発性原発性悪性黒色腫の患者はそれらの病変が同時性である場合に限り、組入れ可能とする。同時性の多発性原発性悪性黒色腫が遠隔部位に認められる患者は、各々の病変が限局性病変又は切除可能な局所病変と判定されれば、組入れ可能とする。</li> </ul> </li> <li>・ 心血管リスクの既往歴又は合併症のある患者。</li> <li>・ 網膜静脈閉塞又は中心性漿液性網膜症の既往歴、合併症又はリスクのある患者。</li> <li>・ 臨床的に重要な又は活動性間質性肺疾患又は肺臓炎の既往歴のある患者。</li> </ul>
試験方法	患者を1：1の割合で併用療法群とプラセボ群に無作為化割付けし、治療期間は12ヵ月間とした。 併用療法群 ダブラフェニブ1回150mgを1日2回経口投与及びトラメチニブ2mg1日1回経口投与 プラセボ群 ダブラフェニブのプラセボを1日2回経口投与及びトラメチニブのプラセボを1日1回経口投与
主要評価項目	RFS
副次評価項目	OS、無遠隔転移生存期間(DMFS)、無再発期間(FFR)、安全性

<p>結果 (データカット オフ：2017年 6月)</p>	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・合計870例の患者が1:1の割合で併用療法群(438例)とプラセボ群(432例)に無作為割付けされた。</li> </ul> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治験責任医師判定に基づくRFSの中央値は、併用療法群で未到達、プラセボ群で16.6ヵ月であり、ハザード比は0.47(95%CI:0.39-0.58)であった。併用療法群において、プラセボ群に比較して統計学的に有意なRFSの延長が認められた(<math>p=1.53 \times 10^{-14}</math>、層別log-rank検定)。</li> </ul> <p>RFSのKaplan-Meier曲線(2017年6月30日カットオフ)</p>  <table border="1" data-bbox="446 985 1436 1052"> <thead> <tr> <th>&lt;リスク数&gt;</th> <th>0</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>6</th> <th>8</th> <th>10</th> <th>12</th> <th>14</th> <th>16</th> <th>18</th> <th>20</th> <th>22</th> <th>24</th> <th>26</th> <th>28</th> <th>30</th> <th>32</th> <th>34</th> <th>36</th> <th>38</th> <th>40</th> <th>42</th> <th>44</th> <th>46</th> <th>48</th> <th>50</th> <th>52</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>併用療法群</td> <td>438</td> <td>413</td> <td>405</td> <td>392</td> <td>382</td> <td>373</td> <td>355</td> <td>336</td> <td>325</td> <td>299</td> <td>282</td> <td>276</td> <td>263</td> <td>257</td> <td>233</td> <td>202</td> <td>194</td> <td>147</td> <td>116</td> <td>110</td> <td>66</td> <td>52</td> <td>42</td> <td>19</td> <td>7</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>432</td> <td>387</td> <td>322</td> <td>280</td> <td>263</td> <td>243</td> <td>219</td> <td>203</td> <td>198</td> <td>185</td> <td>178</td> <td>175</td> <td>168</td> <td>166</td> <td>158</td> <td>141</td> <td>138</td> <td>106</td> <td>87</td> <td>86</td> <td>50</td> <td>33</td> <td>30</td> <td>9</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・両投与群ともOSの中央値に到達しなかった。OSの解析によるプラセボ群に対する併用療法群のハザード比は0.57(95%CI:0.42-0.79、層別log-rank検定<math>p=6 \times 10^{-4}</math>、両側)であり、p値は低かったが、中間解析の統計学的有意差の限界値を<math>p=1.9 \times 10^{-5}</math>(p値基準)、ハザード比0.50(ハザード比基準)と設定していたことから、統計学的有意差は認められなかった。</li> <li>・両投与群ともDMFSの中央値に到達しなかった。DMFSの解析によるプラセボ群に対する併用療法群のハザード比は0.51(95%CI:0.40-0.65)であった。併用療法群において、プラセボ群に比較して統計学的に有意なDMFSの延長が認められた(<math>p&lt;0.001</math>、層別log-rank検定)。</li> <li>・FFRの中央値は、併用療法群で未到達、プラセボ群で16.6ヵ月であり、ハザード比は0.47(95%CI:0.39-0.57)であった。併用療法群において、プラセボ群に比較して統計学的に有意なFFRの延長が認められた(<math>p&lt;0.001</math>、層別log-rank検定)。</li> </ul>	<リスク数>	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	併用療法群	438	413	405	392	382	373	355	336	325	299	282	276	263	257	233	202	194	147	116	110	66	52	42	19	7	2	0	プラセボ群	432	387	322	280	263	243	219	203	198	185	178	175	168	166	158	141	138	106	87	86	50	33	30	9	3	0	0
<リスク数>	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52																																																										
併用療法群	438	413	405	392	382	373	355	336	325	299	282	276	263	257	233	202	194	147	116	110	66	52	42	19	7	2	0																																																										
プラセボ群	432	387	322	280	263	243	219	203	198	185	178	175	168	166	158	141	138	106	87	86	50	33	30	9	3	0	0																																																										
<p>安全性</p>	<p>副作用は併用療法群の398/435例(91.5%)、プラセボ群の272/432例(63.0%)に認められた。主なものは、併用療法群では発熱244例(56.1%)、疲労170例(39.1%)、悪寒155例(35.6%)等、プラセボ群では疲労85例(19.7%)、悪心52例(12.0%)、頭痛50例(11.6%)等であった。</p> <p>本試験において副作用による死亡例は認められなかった。</p> <p>重篤な有害事象は、併用療法群の155例(35.6%)、プラセボ群の44例(10.2%)に認められた。いずれかの群で発現率1%以上の重篤な有害事象は、併用療法群では発熱67例(15.4%)、悪寒及び駆出率減少各13例(3.0%)、丹毒8例(1.8%)、低血圧6例(1.4%)、蜂巣炎及び網脈絡膜症各5例(1.1%)、プラセボ群では駆出率減少5例(1.2%)、発熱4例(0.9%)、丹毒及び蜂巣炎各1例(0.2%)であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、併用療法群の114例(26.2%)、プラセボ群の12例(2.8%)に認められた。いずれかの群で発現率1%以上の投与中止に至った有害事象は、併用療法群では発熱38例(8.7%)、悪寒16例(3.7%)、疲労8例(1.8%)、ALT増加7例(1.6%)、頭痛6例(1.4%)、関節痛、AST増加、悪心及び好中球減少症各5例(1.1%)、プラセボ群では悪心1例(0.2%)であった。</p>																																																																																				

### ③非小細胞肺癌

#### 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (E2201試験)<sup>16-18)</sup>

目的：BRAF V600E変異を有する<sup>注1)</sup> 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、ORRを指標としてダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法及びダブラフェニブ単剤療法の効果を検証する。

注1) 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。

試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検
実施国	フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ノルウェー、スペイン、イギリス、米国、日本、韓国、台湾
対象	BRAF V600E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患者93例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ BRAF V600E遺伝子変異を有することが確認され、組織学的又は細胞学的にIV期非小細胞肺癌と確定診断された、測定可能病変を有する、ECOG PS 0～2、18歳以上の男性又は女性</li> <li>・ コホートA：進行又は転移性非小細胞肺癌に対して既承認の白金製剤ベースの化学療法を1ライン以上受けた後にPDが確認された患者(2次治療以降)</li> <li>・ コホートB：進行又は転移性非小細胞肺癌に対して既承認の白金製剤ベースの化学療法を1ライン以上受けた後にPDが確認され、かつ全身性抗腫瘍療法による前治療が3ライン以下の患者(2～4次治療)</li> <li>・ コホートC：転移性非小細胞肺癌に対して全身性抗腫瘍療法を受けていない患者(1次治療)</li> <li>・ コホートA及びBでは、白金製剤ベースの化学療法に対して不耐容、又は不適応の場合は、他の化学療法で代替することは可能とした。</li> <li>・ 組入れ時に十分量の保存又は新鮮腫瘍組織検体が得られた患者</li> <li>・ CLIA認定又は同等の検査機関で、肺癌組織におけるEGFR遺伝子変異及びALK転座の有無が確認され、それぞれEGFR阻害剤又はALK阻害剤による前治療を受けた患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ BRAF又はMEK阻害剤による前治療を受けた患者</li> <li>・ 治験薬の投与開始前14日以内に化学療法、放射線治療、免疫療法、生物学的療法、大手術を含む抗腫瘍療法を受けた患者</li> <li>・ 治験薬の投与開始前14日以内又は半減期の5倍以内(少なくとも14日)の期間に他の抗癌剤治験薬の投与を受けた患者</li> <li>・ 活動性の消化器疾患又は薬物の吸収を著しく妨げる疾患に罹患している患者</li> <li>・ 不安定な脳転移を有する患者</li> <li>・ 網膜静脈閉塞の既往歴又は合併症を有する患者</li> </ul>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ コホートA：ダブラフェニブ150mg/回、1日2回連日経口投与 減量は、100mg/回1日2回、75mg/回1日2回、50mg/回1日2回の3段階とした。</li> <li>・ コホートB及びC：ダブラフェニブ150mg/回、1日2回及びトラメチニブ2mg1日1回連日経口投与 減量は、原則2剤同時とし、100mg/回1日2回/1.5mg1日1回、75mg/回1日2回/1mg1日1回、50mg/回1日2回/1mg1日1回の3段階とした。</li> </ul> <p>発熱、ぶどう膜炎の発現時：ダブラフェニブのみ減量 網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、左室駆出率減少、肺臓炎、間質性肺疾患の発現時：トラメチニブのみ減量</p> <p>有害事象が管理できた場合は、メディカルモニターの承認をえたうえで、減量前の用量まで増量できることとした。</p>
主要評価項目	治験責任医師判定に基づくORR[RECIST ver 1.1ガイドラインに基づく判定(CR+PR)]
副次評価項目	PFS、DOR、OS、安全性、薬物動態

結果	<p>・コホートAの結果は割愛した。</p> <p>・コホートBに組み入れられた59例のうち2例は未治療の患者であった。そのため、この2例を除く57例を2～4次治療例、コホートCに組み入れられた34例にコホートBの未治療の2例を加えた36例を1次治療例の解析対象集団とした。</p>
有効性※1	<p>2～4次治療例 (57例)</p> <p>主要評価項目：治験責任医師判定に基づくORR (95%CI)は63.2% (49.3-75.6)であり、最良総合効果でCRは2例 (4%)、PRは34例 (60%)であった。治験責任医師判定でベースライン時に測定可能病変が認められ、かつベースライン後に少なくとも1回の適切な腫瘍評価が行われた54例中48例 (88.9%)で標的的病変が縮小し、39例 (72.2%)で30%以上の縮小が認められ、5例 (9.3%)で標的的病変が消失した。</p> <p>副次評価項目：DORの中央値 (95%CI)は9.0 (6.9, 18.3)ヵ月、PFSの中央値 (95%CI)は9.7 (6.9, 19.6)ヵ月、OSの中央値 (95%CI)は17.6 (14.3, NE)ヵ月であった。</p> <p>1次治療例 (36例)</p> <p>主要評価項目：治験責任医師判定に基づくORR (95%CI)は61.1% (43.5-76.9)であり、最良総合効果でCRは2例 (6%)、PRは20例 (56%)であった。治験責任医師判定でベースライン時に測定可能病変が認められ、かつベースライン後に少なくとも1回の適切な腫瘍評価が行われた34例中33例 (97.1%)で標的的病変が縮小し、26例 (76.5%)で30%以上の縮小が認められ、6例 (17.6%)で標的的病変が消失した。</p> <p>副次評価項目：DOR及びPFSの中央値は推定できなかった。OSの中央値 (95%CI)は24.6 (11.7, NE)ヵ月であった。</p>
安全性※2	<p>副作用発現率は、2～4次治療例では51/57例 (89.5%)、1次治療例では32/36例 (88.9%)であった。主な副作用は、2～4次治療例では発熱25例 (43.9%)、悪心21例 (36.8%)、嘔吐及び皮膚乾燥が各17例 (29.8%)等、1次治療例では発熱21例 (58.3%)、悪心15例 (41.7%)、嘔吐、下痢、悪寒、皮膚乾燥が各8例 (22.2%)等であった。</p> <p>本試験においては死亡に至った副作用は2～4次治療例及び1次治療例ともに認められなかった。重篤な有害事象は、2～4次治療例の35例 (61.4%)、1次治療の21例 (58.3%)に認められた。主なものは、2～4次治療例では発熱9例 (15.8%)、駆出率減少4例 (7.0%)、貧血及び悪心各3例 (5.3%)等、1次治療ではALT増加及び発熱各4例 (11.1%)、AST増加及び駆出率減少各3例 (8.3%)等であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、2～4次治療の12例 (21.1%)、1次治療は7例 (19.4%)に認められた。主なものは、2～4次治療では駆出率減少及び呼吸窮迫各2例 (3.5%)等、1次治療では発熱2例 (5.6%)等であった。</p>

※1 有効性のデータカットオフ：2～4次治療例 主要解析 2015年10月  
1次治療例 主要解析 2016年8月

※2 安全性のデータカットオフ：2～4次治療例/1次治療例 2016年8月

注) 本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈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

〈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

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

④固形腫瘍及び有毛細胞白血病

i) 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201試験、ROAR) <sup>19)</sup>

目的：BRAF V600E変異陽性の希少癌患者を対象に、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性及び安全性を検証する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、バスケット試験
実施国	日本、オーストリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、韓国、オランダ、ノルウェー、米国、スウェーデン、スペイン
対象	18歳以上のBRAF V600E遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の希少癌患者206例（日本人7例） ①甲状腺未分化癌（ATC）：36例（日本人2例） ②胆道癌（BTC）：43例（日本人2例） ③消化管間質腫瘍（GIST）：1例 ④WHO grade 1又は2の神経膠腫（LGG）：13例（日本人2例） ⑤WHO grade 3又は4の神経膠腫（HGG）：45例（日本人1例） ⑥小腸癌（ASI）：3例 ⑦有毛細胞白血病（HCL）：55例 ⑧多発性骨髄腫（MM）：10例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ BRAF V600E遺伝子変異を有することが確認され、治験担当医師により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18歳以上の進行性腫瘍を有する患者</li> <li>・ 進行性腫瘍は次の9つの組織型とし、組織学的または細胞学的に確認されていること 甲状腺未分化癌、胆道癌、消化管間質腫瘍、WHO grade 1又は2の神経膠腫、WHO grade 3又は4の神経膠腫、小腸癌、非セミノーマ胚細胞腫瘍/非ジャーミノーマ胚細胞腫瘍、有毛細胞白血病、多発性骨髄腫</li> <li>・ 甲状腺未分化癌、胆道癌、消化管間質腫瘍、小腸癌、非セミノーマ胚細胞腫瘍/非ジャーミノーマ胚細胞腫瘍は、RECIST ver 1.1に基づく測定可能病変を1つ以上有すること</li> <li>・ ECOG PSが2以下の患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ BRAF又はMEK阻害剤による前治療を受けた患者</li> <li>・ 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</li> <li>・ 症候性の脳転移（神経膠腫は除く）、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ってい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</li> </ul>
試験方法	ダブラフェニブ1回150mgを1日2回経口投与及びトラメチニブ2mgを1日1回経口投与。毒性が発現した場合には減量又は休薬を可とし、許容できない毒性の発現、病勢進行、同意撤回又は死亡に至るまで投与を継続した。 なお、本試験では9つの組織型の主要解析コホートに登録した後（最大各25例）、無益性又は有効性が認められた場合は主要解析コホートを早期中止とし、有効中止の場合は当該組織型の拡大コホートを開始して追加登録を行った。
主要評価項目	治験担当医師判定に基づくORR* *抗腫瘍効果は甲状腺未分化癌、胆道癌、消化管間質腫瘍及び小腸癌ではRECIST ver 1.1、WHO grade 1又は2の神経膠腫ではRANO LGG (2011) 基準、WHO grade 3又は4の神経膠腫ではRANO HGG (2010) 基準に基づく判定。有毛細胞白血病は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、多発性骨髄腫はInternational Myeloma Working Groupの統一効果判定規準に基づき評価。
副次評価項目	DOR、PFS、OS、安全性、薬物動態
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 206例*（主要解析コホート108例、拡大コホート98例）が登録され、全員にダブラフェニブ及びトラメチニブが投与された。</li> <li>・ 組織型コホート別では、非セミノーマ胚細胞腫瘍/非ジャーミノーマ胚細胞腫瘍を除くすべてのコホートに1例以上の患者が登録された。</li> <li>・ *BRAF V600E 遺伝子変異が実施医療機関では確認されたものの、中央検査機関では確認されなかった20例を含む</li> </ul>

結果	有効性	<p>多発性骨髄腫（10例）を除く196例の結果を示す。</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験担当医師判定に基づくORRは下表のとおりであった。</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>癌腫</th> <th>評価例数</th> <th>奏効例数</th> <th>ORR (95%CI)、%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>甲状腺未分化癌</td> <td>36</td> <td>20 (CR3, PR17)</td> <td>56% (38.1-72.1)</td> </tr> <tr> <td>胆道癌</td> <td>43</td> <td>23 (CR0, PR23)</td> <td>53% (37.7-68.8)</td> </tr> <tr> <td>消化管間質腫瘍</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>WHO grade 1又は2の神経膠腫</td> <td>13</td> <td>9 (CR1, PR6, MR2)</td> <td>69% (38.6-90.9)</td> </tr> <tr> <td>WHO grade 3又は4の神経膠腫</td> <td>45</td> <td>15 (CR3, PR12)</td> <td>33% (20.0-49.0)</td> </tr> <tr> <td>小腸癌</td> <td>3</td> <td>2 (CR0, PR2)</td> <td>67% (9.4-99.2)</td> </tr> <tr> <td>有毛細胞白血病</td> <td>55</td> <td>49 (CR49, PR0)</td> <td>89% (77.8-95.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>MR : minor response</p> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験担当医師判定に基づくDOR中央値及びPFS中央値、ならびにOS中央値は下表のとおりであった。</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>癌腫</th> <th>評価例数</th> <th>DOR中央値 (95%CI)、週</th> <th>PFS中央値 (95%CI)、週</th> <th>OS中央値 (95%CI)、週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>甲状腺未分化癌</td> <td>36</td> <td>62.4 (32.1-NE)</td> <td>29.1 (20.3-59.9)</td> <td>62.9 (29.6-100.9)</td> </tr> <tr> <td>胆道癌</td> <td>43</td> <td>38.9 (24.3-59.4)</td> <td>39.0 (24.1-41.0)</td> <td>58.9 (45.4-76.6)</td> </tr> <tr> <td>消化管間質腫瘍</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>WHO grade 1又は2の神経膠腫</td> <td>13</td> <td>未達 (24.1-未達)</td> <td>未達 (32.1-未達)</td> <td>未達 (50.4-未達)</td> </tr> <tr> <td>WHO grade 3又は4の神経膠腫</td> <td>45</td> <td>135.7 (32.0-192.0)</td> <td>24.0 (8.0-59.4)</td> <td>76.4 (41.1-139.9)</td> </tr> <tr> <td>小腸癌</td> <td>3</td> <td>33.4 (NE-NE)</td> <td>41.3 (NE-NE)</td> <td>94.6 (14.9-NE)</td> </tr> <tr> <td>有毛細胞白血病</td> <td>55</td> <td>未達</td> <td>未達</td> <td>未達</td> </tr> </tbody> </table> <p>NE : 評価不能</p>	癌腫	評価例数	奏効例数	ORR (95%CI)、%	甲状腺未分化癌	36	20 (CR3, PR17)	56% (38.1-72.1)	胆道癌	43	23 (CR0, PR23)	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	13	9 (CR1, PR6, MR2)	69% (38.6-90.9)	WHO grade 3又は4の神経膠腫	45	15 (CR3, PR12)	33% (20.0-49.0)	小腸癌	3	2 (CR0, PR2)	67% (9.4-99.2)	有毛細胞白血病	55	49 (CR49, PR0)	89% (77.8-95.9)	癌腫	評価例数	DOR中央値 (95%CI)、週	PFS中央値 (95%CI)、週	OS中央値 (95%CI)、週	甲状腺未分化癌	36	62.4 (32.1-NE)	29.1 (20.3-59.9)	62.9 (29.6-100.9)	胆道癌	43	38.9 (24.3-59.4)	39.0 (24.1-41.0)	58.9 (45.4-76.6)	消化管間質腫瘍	1	-	-	-	WHO grade 1又は2の神経膠腫	13	未達 (24.1-未達)	未達 (32.1-未達)	未達 (50.4-未達)	WHO grade 3又は4の神経膠腫	45	135.7 (32.0-192.0)	24.0 (8.0-59.4)	76.4 (41.1-139.9)	小腸癌	3	33.4 (NE-NE)	41.3 (NE-NE)	94.6 (14.9-NE)	有毛細胞白血病	55	未達	未達	未達
	癌腫	評価例数	奏効例数	ORR (95%CI)、%																																																																						
甲状腺未分化癌	36	20 (CR3, PR17)	56% (38.1-72.1)																																																																							
胆道癌	43	23 (CR0, PR23)	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	13	9 (CR1, PR6, MR2)	69% (38.6-90.9)																																																																							
WHO grade 3又は4の神経膠腫	45	15 (CR3, PR12)	33% (20.0-49.0)																																																																							
小腸癌	3	2 (CR0, PR2)	67% (9.4-99.2)																																																																							
有毛細胞白血病	55	49 (CR49, PR0)	89% (77.8-95.9)																																																																							
癌腫	評価例数	DOR中央値 (95%CI)、週	PFS中央値 (95%CI)、週	OS中央値 (95%CI)、週																																																																						
甲状腺未分化癌	36	62.4 (32.1-NE)	29.1 (20.3-59.9)	62.9 (29.6-100.9)																																																																						
胆道癌	43	38.9 (24.3-59.4)	39.0 (24.1-41.0)	58.9 (45.4-76.6)																																																																						
消化管間質腫瘍	1	-	-	-																																																																						
WHO grade 1又は2の神経膠腫	13	未達 (24.1-未達)	未達 (32.1-未達)	未達 (50.4-未達)																																																																						
WHO grade 3又は4の神経膠腫	45	135.7 (32.0-192.0)	24.0 (8.0-59.4)	76.4 (41.1-139.9)																																																																						
小腸癌	3	33.4 (NE-NE)	41.3 (NE-NE)	94.6 (14.9-NE)																																																																						
有毛細胞白血病	55	未達	未達	未達																																																																						
安全性	<p>副作用発現頻度は、174/196例 [88.8% (日本人患者7例を含む)] であった。主な副作用は、発熱82/196例 (41.8%)、疲労53/196例 (27.0%)、悪寒51/196例 (26.0%) であった。本試験において有毛細胞白血病コホートでダブラフェニブの副作用による死亡例が1例 (出血性卒中) 認められた。</p> <p>重篤な有害事象は93/206例 (45.1%) に認められた。主なものは、発熱23/206例 (11.2%)、肺炎13/206例 (6.3%)、尿路感染8/206例 (3.9%)、嘔吐7/206例 (3.4%)、敗血症5/206例 (2.4%) 等であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は28/206例 (13.6%) に認められた。主なものは、悪心3/206例 (1.5%)、呼吸困難、駆出率減少、頭痛、胸水、肺炎、発熱、敗血症各2/206例 (1.0%) 等であった。</p>																																																																									

### ii) 国内医師主導患者申出療養研究 (NCCH1901研究)

目的：標準的な治療選択肢のない*BRAF*遺伝子変異を有する進行固形腫瘍患者等を対象に、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、患者申出療養研究
実施国	日本 (がんゲノム医療中核拠点病院12施設)
対象	<p>標準的な治療選択肢のない<i>BRAF</i>遺伝子変異を有する進行固形腫瘍患者57例</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 甲状腺癌：15例</li> <li>・ 星細胞系腫瘍：15例 (中枢神経13例、脳神経・末梢神経・自律神経2例)</li> <li>・ 結腸腺癌：4例</li> <li>・ 肝内胆管癌：3例</li> <li>・ 膵腺癌：2例</li> <li>・ 膵腺房細胞癌、胆嚢と肝外胆管の腺癌、肝臓と肝内胆管の腺癌、卵巣腺癌、小腸癌、中枢神経の胎児性腫瘍、乳腺化生癌及び他の泌尿生殖器の軟部肉腫：各1例</li> <li>・ その他：6例</li> <li>・ 分類欠測：4例</li> </ul>

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有することが確認され、担当医師により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</li> <li>・ 年齢は問わない</li> </ul>																				
試験方法	ダブラフェニブ1回150mgを1日2回経口投与及びトラメチニブ2mgを1日1回経口投与。疾患進行又は中止基準に該当するまで投与を継続した。																				
主要評価項目	標的病変（測定可能病変）を有する患者における治療開始後16週までのRECIST ver.1.1に基づく担当医師判定によるORR																				
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 57例が登録され、全例にダブラフェニブ及びトラメチニブが投与された。</li> <li>・ <i>BRAF</i> 遺伝子変異は、V600Eが54例、V600R、G466A及びN486_P490delが各1例であった。</li> <li>・ 患者の年齢は中央値53歳（範囲16～77歳）であった。</li> </ul>																				
結果	<p>有効性 測定可能病変を有する患者50例の結果を示す。</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 担当医師判定に基づくORRは下表のとおりであった。</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>最良総合効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>14 (28.0%)</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>28 (56.0%)</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>6 (12.0%)</td> </tr> <tr> <td>NE</td> <td>2 (4.0%)</td> </tr> <tr> <td>奏効 (CR+PR)</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>ORR (95%CI)、%</td> <td>28.0% (16.2 - 42.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>安全性 有害事象は43/57例 (75.4%) に認められた。主な有害事象（発現率10%以上）は、発熱15例 (26.3%)、貧血7例 (12.3%)、好中球数減少6例 (10.5%) であった。重篤な有害事象は、15/57例 (26.3%) に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行4例 (7.0%)、発熱2例 (3.5%) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は3/57例 (5.3%) に認められた。2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。副作用は28/57例 (49.1%) に認められた。主な副作用（発現率10%以上）は、発熱14例 (24.6%)、好中球数減少5例 (8.8%)、ざ瘡様皮膚炎及び発疹各4例 (7.0%) であった。2例以上に認められた重篤な副作用は、発熱2例 (3.5%) であった。投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は7/57例 (12.3%) に認められ、疾患進行による死亡4例を除く死因は、低酸素症1例、心停止1例及び腫瘍出血1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。</p>		例数 (%)	評価例数	50	最良総合効果		CR	0	PR	14 (28.0%)	SD	28 (56.0%)	PD	6 (12.0%)	NE	2 (4.0%)	奏効 (CR+PR)	14	ORR (95%CI)、%	28.0% (16.2 - 42.5)
	例数 (%)																				
評価例数	50																				
最良総合効果																					
CR	0																				
PR	14 (28.0%)																				
SD	28 (56.0%)																				
PD	6 (12.0%)																				
NE	2 (4.0%)																				
奏効 (CR+PR)	14																				
ORR (95%CI)、%	28.0% (16.2 - 42.5)																				

### iii) 海外第Ⅱ相臨床試験 (XUS35T試験、NCI-MATCH試験)<sup>20)</sup>

目的： *BRAF* V600E/K/D/R変異陽性の固形腫瘍、リンパ腫又は多発性骨髄腫患者を対象に、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、プラットフォーム試験
実施国	米国
対象	18歳以上の <i>BRAF</i> V600E/K/D/R遺伝子変異を有する固形腫瘍、リンパ腫又は多発性骨髄腫患者35例（WHO grade 1又は2の神経膠腫1例、WHO grade 3又は4の神経膠腫4例、その他の固形腫瘍28例、多発性骨髄腫2例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <i>BRAF</i> V600E/K/D/R変異陽性の固形腫瘍、リンパ腫又は多発性骨髄腫と診断された18歳以上の患者</li> <li>・ 標準治療を1ライン以上受け、標準的な治療選択肢がない患者</li> <li>・ ECOG PSが0又は1の患者</li> </ul>

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ BRAF又はMEK阻害剤による前治療を受けた患者</li> <li>・ 悪性黒色腫、甲状腺乳頭癌、結腸・直腸癌を有する患者、NSCLC、胆管癌及び低悪性度漿液性卵巣癌を有する患者</li> </ul>																																																													
試験方法	<p>ダブルフェニブ1回150mgを1日2回経口投与及びトラメチニブ2mgを1日1回経口投与。許容できない毒性の発現、病勢進行、あるいは試験担当医師又は被験者の判断による投与中止のいずれかの時点まで投与を継続した。</p>																																																													
主要評価項目	<p>試験担当医師判定によるORR*</p> <p>*抗腫瘍効果はWHO grade 3又は4の神経膠腫4例のうち2例ではRANO 2010基準、他の2例、ならびにWHO grade 1又は2の神経膠腫及びその他の固形腫瘍ではRECIST ver 1.1に基づき評価</p>																																																													
副次評価項目	PFS、DOR、OS等																																																													
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 35例が登録され、多発性骨髄腫を除く33例を解析対象集団とした。</li> <li>・ 33例全例にダブルフェニブ及びトラメチニブが投与された。</li> </ul>																																																													
有効性	<p>多発性骨髄腫を除く有効性解析対象集団33例の結果を示す。</p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 試験担当医師判定に基づくORRは下表のとおりであった。</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>評価例数</th> <th>奏効例数</th> <th>ORR (95%CI)、%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全例</td> <td>33</td> <td>13 (CR1, PR12)</td> <td>39.4% (22.9-57.9)</td> </tr> <tr> <td>固形腫瘍</td> <td>28</td> <td>11 (CR1, PR10)</td> <td>39.3% (21.5-59.4)</td> </tr> <tr> <td>WHO grade 1又は2の神経膠腫</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>WHO grade 3又は4の神経膠腫</td> <td>4</td> <td>2 (CR0, PR2)</td> <td>50.0% (6.8-93.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 試験担当医師判定に基づくPFS中央値及びDOR中央値、ならびにOS中央値は下表のとおりであった。</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">PFS</th> <th colspan="2">DOR</th> <th colspan="2">OS</th> </tr> <tr> <th>評価例数</th> <th>中央値 (95%CI)、月</th> <th>評価例数</th> <th>中央値 (95%CI)、月</th> <th>評価例数</th> <th>中央値 (95%CI)、月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全例</td> <td>33</td> <td>11.4 (6.1-15.7)</td> <td>13</td> <td>NE (7.6-NE)</td> <td>33</td> <td>25.2 (12.8-NE)</td> </tr> <tr> <td>固形腫瘍</td> <td>28</td> <td>9.4 (4.3-15.7)</td> <td>11</td> <td>16.9 (7.4-NE)</td> <td>28</td> <td>20.8 (7.4-29.7)</td> </tr> <tr> <td>WHO grade 1 又は2の神経膠腫</td> <td>1</td> <td>6.1 (NE-NE)</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>WHO grade 3 又は4の神経膠腫</td> <td>4</td> <td>NE (7.3-NE)</td> <td>2</td> <td>NE (NE-NE)</td> <td>4</td> <td>NE (28.4-NE)</td> </tr> </tbody> </table>		評価例数	奏効例数	ORR (95%CI)、%	全例	33	13 (CR1, PR12)	39.4% (22.9-57.9)	固形腫瘍	28	11 (CR1, PR10)	39.3% (21.5-59.4)	WHO grade 1又は2の神経膠腫	1	0	0	WHO grade 3又は4の神経膠腫	4	2 (CR0, PR2)	50.0% (6.8-93.2)		PFS		DOR		OS		評価例数	中央値 (95%CI)、月	評価例数	中央値 (95%CI)、月	評価例数	中央値 (95%CI)、月	全例	33	11.4 (6.1-15.7)	13	NE (7.6-NE)	33	25.2 (12.8-NE)	固形腫瘍	28	9.4 (4.3-15.7)	11	16.9 (7.4-NE)	28	20.8 (7.4-29.7)	WHO grade 1 又は2の神経膠腫	1	6.1 (NE-NE)	0	-	1	-	WHO grade 3 又は4の神経膠腫	4	NE (7.3-NE)	2	NE (NE-NE)	4	NE (28.4-NE)
	評価例数	奏効例数	ORR (95%CI)、%																																																											
全例	33	13 (CR1, PR12)	39.4% (22.9-57.9)																																																											
固形腫瘍	28	11 (CR1, PR10)	39.3% (21.5-59.4)																																																											
WHO grade 1又は2の神経膠腫	1	0	0																																																											
WHO grade 3又は4の神経膠腫	4	2 (CR0, PR2)	50.0% (6.8-93.2)																																																											
	PFS		DOR		OS																																																									
	評価例数	中央値 (95%CI)、月	評価例数	中央値 (95%CI)、月	評価例数	中央値 (95%CI)、月																																																								
全例	33	11.4 (6.1-15.7)	13	NE (7.6-NE)	33	25.2 (12.8-NE)																																																								
固形腫瘍	28	9.4 (4.3-15.7)	11	16.9 (7.4-NE)	28	20.8 (7.4-29.7)																																																								
WHO grade 1 又は2の神経膠腫	1	6.1 (NE-NE)	0	-	1	-																																																								
WHO grade 3 又は4の神経膠腫	4	NE (7.3-NE)	2	NE (NE-NE)	4	NE (28.4-NE)																																																								
安全性	<p>有害事象は33例全例（100%）に認められた。主な有害事象（全体で発現率50%以上）は、疲労28例（84.8%）、悪寒23例（69.7%）、悪心21例（63.6%）、発熱20例（60.6%）であった。</p> <p>副作用は33例全例（100%）に認められた。主な副作用（発現率50%以上）は、疲労27例（81.8%）、悪寒及び発熱各19例（57.6%）、悪心17例（51.5%）であった。</p> <p>重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は収集されなかった。</p> <p>治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、1/33例（3.0%）に認められ、病勢進行による死亡であった。</p>																																																													

iv) 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G2201試験HGGコホート)<sup>21)</sup>

目的: *BRAF* V600変異陽性の再発又は難治性の高悪性度神経膠腫 (HGG) 患者 (1歳以上18歳未満) を対象に、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群																											
実施国	アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ロシア、スペイン、スウェーデン、スイス、イギリス、米国																											
対象	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の高悪性度神経膠腫小児患者41例																											
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1歳以上18歳未満で、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</li> <li>・ <i>BRAF</i> V600遺伝子変異を有することが確認され、WHO 2016年分類に基づき組織学的診断でHGGと判定された患者 (退形成性多形黄色星細胞腫及び退形成性神経節膠腫を含む)</li> <li>・ 標準治療後に再発又は進行したか、無効であった患者</li> <li>・ Karnofsky/Lansky尺度によるPerformance Status スコアが50%以上の患者</li> </ul>																											
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <i>BRAF</i>、MEK又はERK阻害剤による前治療を受けたことがある患者</li> <li>・ 試験薬の初回投与前3週間以内に抗腫瘍療法、3ヵ月以内に幹細胞移植を受けた患者</li> <li>・ 重大な安全性のリスクを示す心疾患の既往を有する患者</li> </ul>																											
試験方法	<p>ダブラフェニブは1日2回、トラメチニブは1日1回 (ダブラフェニブの各日の初回投与時)、以下の用量で経口投与し、疾患進行、許容できない毒性の発現、新たな抗腫瘍療法の開始、同意撤回、死亡又は試験中止等に至るまで投与を継続した。</p> <p>ダブラフェニブ: 12歳未満1回2.625mg/kg、12歳以上1回2.25mg/kg (1日投与量は最大300mg、1回150mgまで)</p> <p>トラメチニブ: 6歳未満1回0.032mg/kg、6歳以上1回0.025mg/kg (1日投与量は最大2mgまで)</p> <p>試験薬としてダブラフェニブはカプセル (50mg、75mg) 又は小児用分散錠 (10mg)、トラメチニブは錠 (0.5mg、2mg) 又は小児用ドライシロップ (5mg) を用いた。ダブラフェニブについては、12歳未満で体重16kg未満並びに12歳以上で体重19kg未満の患者には小児用分散錠 (経口服液) を、トラメチニブについては、6歳未満で体重26kg未満並びに6歳以上で体重10kg以上33kg未満の患者には小児用ドライシロップ (経口服液) を投与しなければならないこととした。</p>																											
主要評価項目	<p>RANO 2010基準に基づくIR判定によるORR (最良総合効果がCR+PR)</p> <p>※試験薬の投与を受けたすべての患者が32週間以上の投与を完了又は早期に中止した時点で主要解析を、試験薬の投与を受けたすべての患者が追跡調査を少なくとも2年間受けた時点又は試験が早期中止となった時点で最終解析を実施</p>																											
副次評価項目	治験担当医師判定によるORR、DOR、PFS、OSなど																											
結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 41例が登録され、全員にダブラフェニブ及びトラメチニブが投与された。</li> <li>・ 患者の年齢中央値は13.0歳 (範囲2~17歳) で、1歳以上6歳未満が5例 (12.2%)、6歳以上12歳未満が10例 (24.4%)、12歳以上18歳未満が26例 (63.4%) であった。</li> <li>・ 初回診断時、WHO grade 4が48.8%、WHO grade 3が31.7%であり、7例 (17.1%) は初回診断時にWHO grade 1 又は2と診断された後試験登録前にHGGに悪性転化した。</li> </ul>																											
	有効性	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要解析におけるIR判定に基づくORRは下表のとおりであった。</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数 (%)</th> <th>(95%CI/80%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>41</td> <td></td> </tr> <tr> <td>最良総合効果</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>12 (29.3%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>11 (26.8%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>5 (12.2%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>10 (24.4%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>3 (7.3%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>奏効 (CR+PR) ORR</td> <td>23 (56.1%)</td> <td>(39.7-71.5)/(44.9-66.8)</td> </tr> </tbody> </table>		例数 (%)	(95%CI/80%CI)	評価例数	41		最良総合効果			CR	12 (29.3%)		PR	11 (26.8%)		SD	5 (12.2%)		PD	10 (24.4%)		不明	3 (7.3%)		奏効 (CR+PR) ORR	23 (56.1%)
	例数 (%)	(95%CI/80%CI)																										
評価例数	41																											
最良総合効果																												
CR	12 (29.3%)																											
PR	11 (26.8%)																											
SD	5 (12.2%)																											
PD	10 (24.4%)																											
不明	3 (7.3%)																											
奏効 (CR+PR) ORR	23 (56.1%)	(39.7-71.5)/(44.9-66.8)																										

結果	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最終解析におけるIR判定に基づくORRも、主要解析時と同様56.1%（95%CI：39.7-71.5%）であった。</li> </ul> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最終解析における治験担当医師判定に基づくORR、DOR中央値、PFS中央値、ならびにOSは下表のとおりであった。</li> </ul> <table border="1" data-bbox="451 443 1339 734"> <tr><td>評価例数</td><td>41例</td></tr> <tr><td>治験担当医師判定に基づくORR（95%CI）、%</td><td>61.0%（44.5-75.8）</td></tr> <tr><td>IR判定に基づくDOR中央値（95%CI）、月</td><td>27.4ヵ月（9.2-NE）</td></tr> <tr><td>治験担当医師判定に基づくDOR中央値（95%CI）、月</td><td>32.7ヵ月（14.9-NE）</td></tr> <tr><td>IR判定に基づくPFS中央値（95%CI）、月</td><td>9.0ヵ月（5.3-20.1）</td></tr> <tr><td>OS中央値（95%CI）、月</td><td>推定不能</td></tr> <tr><td>12ヵ月OS率（95%CI）、%</td><td>77.0%（60.4-87.3）</td></tr> <tr><td>24ヵ月OS率（95%CI）、%</td><td>61.0%（43.8-74.4）</td></tr> <tr><td>48ヵ月OS率（95%CI）、%</td><td>55.1%（37.9-69.4）</td></tr> </table> <p>NE：評価不能</p> <p>部分集団解析</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>製剤別のIR判定に基づくORRは下表のとおりであった。</li> </ul> <table border="1" data-bbox="451 846 1469 1238"> <thead> <tr> <th></th> <th>ダブルフェニブカプセル ＋トラメチニブ錠</th> <th>ダブルフェニブカプセル ＋トラメチニブ小児用 ドライシロップ</th> <th>ダブルフェニブ小児用 分散錠＋トラメチニブ 小児用ドライシロップ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>評価例数</td><td>29</td><td>4</td><td>8</td></tr> <tr><td>最良総合効果、例（%）</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>CR</td><td>9（31.0%）</td><td>1（25.0%）</td><td>2（25.0%）</td></tr> <tr><td>PR</td><td>7（24.1%）</td><td>1（25.0%）</td><td>3（37.5%）</td></tr> <tr><td>SD</td><td>5（17.2%）</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>PD</td><td>6（20.7%）</td><td>1（25.0%）</td><td>3（37.5%）</td></tr> <tr><td>不明</td><td>2（6.9%）</td><td>1（25.0%）</td><td>0</td></tr> <tr><td>奏効（CR＋PR）、例</td><td>16</td><td>2</td><td>5</td></tr> <tr><td>ORR（95%CI）、%</td><td>55.2%（35.7-73.6）</td><td>50.0%（6.8-93.2）</td><td>62.5%（24.5-91.5）</td></tr> </tbody> </table>	評価例数	41例	治験担当医師判定に基づくORR（95%CI）、%	61.0%（44.5-75.8）	IR判定に基づくDOR中央値（95%CI）、月	27.4ヵ月（9.2-NE）	治験担当医師判定に基づくDOR中央値（95%CI）、月	32.7ヵ月（14.9-NE）	IR判定に基づくPFS中央値（95%CI）、月	9.0ヵ月（5.3-20.1）	OS中央値（95%CI）、月	推定不能	12ヵ月OS率（95%CI）、%	77.0%（60.4-87.3）	24ヵ月OS率（95%CI）、%	61.0%（43.8-74.4）	48ヵ月OS率（95%CI）、%	55.1%（37.9-69.4）		ダブルフェニブカプセル ＋トラメチニブ錠	ダブルフェニブカプセル ＋トラメチニブ小児用 ドライシロップ	ダブルフェニブ小児用 分散錠＋トラメチニブ 小児用ドライシロップ	評価例数	29	4	8	最良総合効果、例（%）				CR	9（31.0%）	1（25.0%）	2（25.0%）	PR	7（24.1%）	1（25.0%）	3（37.5%）	SD	5（17.2%）	0	0	PD	6（20.7%）	1（25.0%）	3（37.5%）	不明	2（6.9%）	1（25.0%）	0	奏効（CR＋PR）、例	16	2	5	ORR（95%CI）、%	55.2%（35.7-73.6）	50.0%（6.8-93.2）	62.5%（24.5-91.5）
評価例数	41例																																																										
治験担当医師判定に基づくORR（95%CI）、%	61.0%（44.5-75.8）																																																										
IR判定に基づくDOR中央値（95%CI）、月	27.4ヵ月（9.2-NE）																																																										
治験担当医師判定に基づくDOR中央値（95%CI）、月	32.7ヵ月（14.9-NE）																																																										
IR判定に基づくPFS中央値（95%CI）、月	9.0ヵ月（5.3-20.1）																																																										
OS中央値（95%CI）、月	推定不能																																																										
12ヵ月OS率（95%CI）、%	77.0%（60.4-87.3）																																																										
24ヵ月OS率（95%CI）、%	61.0%（43.8-74.4）																																																										
48ヵ月OS率（95%CI）、%	55.1%（37.9-69.4）																																																										
	ダブルフェニブカプセル ＋トラメチニブ錠	ダブルフェニブカプセル ＋トラメチニブ小児用 ドライシロップ	ダブルフェニブ小児用 分散錠＋トラメチニブ 小児用ドライシロップ																																																								
評価例数	29	4	8																																																								
最良総合効果、例（%）																																																											
CR	9（31.0%）	1（25.0%）	2（25.0%）																																																								
PR	7（24.1%）	1（25.0%）	3（37.5%）																																																								
SD	5（17.2%）	0	0																																																								
PD	6（20.7%）	1（25.0%）	3（37.5%）																																																								
不明	2（6.9%）	1（25.0%）	0																																																								
奏効（CR＋PR）、例	16	2	5																																																								
ORR（95%CI）、%	55.2%（35.7-73.6）	50.0%（6.8-93.2）	62.5%（24.5-91.5）																																																								
安全性	<p>最終解析において、有害事象は41/41例（100%）に認められた。主な有害事象（発現率20%以上）は、発熱22例（53.7%）、頭痛19例（46.3%）、皮膚乾燥14例（34.1%）、嘔吐12例（29.3%）、悪心11例（26.8%）、下痢及び上気道感染各10例（各24.4%）、発疹9例（22.0%）であった。</p> <p>重篤な有害事象は、28/41例（68.3%）に認められた。主な重篤な有害事象（発現率5%以上）は、頭痛及び発熱各3例（各7.3%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は2/41例（4.9%）に認められ、内訳は発疹2例であった。</p> <p>副作用は35/41例（85.4%）に認められた。主な副作用（発現率10%以上）は、発熱15例（36.6%）、皮膚乾燥10例（24.4%）、発疹7例（17.1%）、斑状丘疹状皮疹及び好中球減少症各5例（各12.2%）であった。重篤な副作用は7/41例（17.1%）で報告され、内訳は発熱2例、胃腸出血、膵炎、インフルエンザ様疾患、構語障害、激越、錯乱状態、子宮出血、結節性紅斑、発疹及び低血圧各1例であった。治験薬の投与中止に至った副作用は1例（発疹）に認められた。</p> <p>投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は17/41例（41.5%）に認められ、このうち15例は疾患進行により死亡した。その他2例の死因は、脳脊髄炎1例、頭蓋内圧上昇1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。</p>																																																										

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）<sup>21, 22)</sup>

目的：BRAF V600変異陽性の切除不能かつ進行性の低悪性度神経膠腫（LGG）患者（1歳以上18歳未満）を対象に、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性及び安全性をカルボプラチン・ビンクリスチン併用療法と比較検討する。

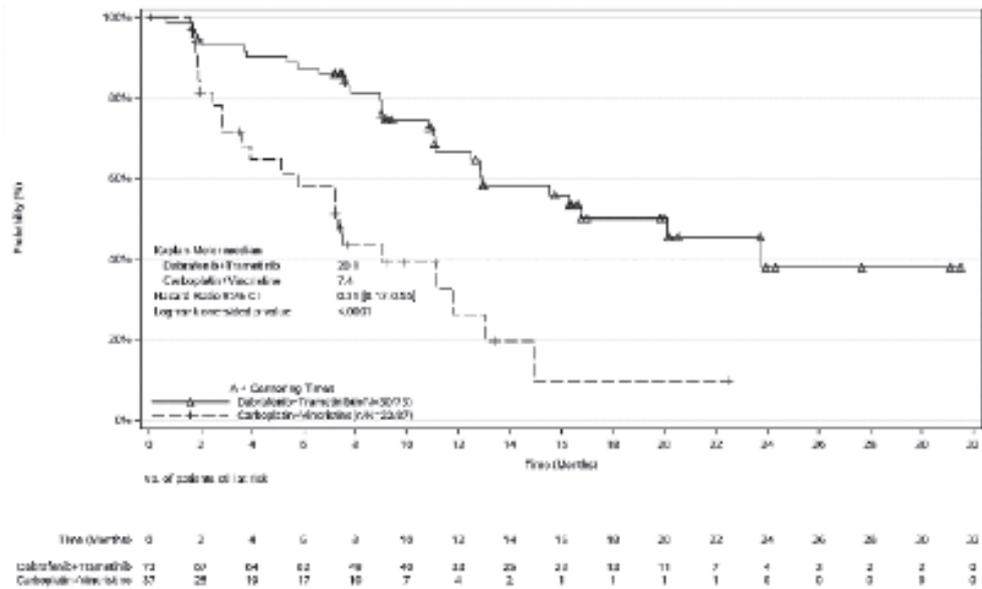
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検
実施国	アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ロシア、スペイン、スウェーデン、スイス、イギリス、米国
対象	BRAF遺伝子変異を有する初回化学療法を要する低悪性度神経膠腫小児患者110例（日本人6例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1歳以上18歳未満で、6歳未満は登録時の体重が7kg以上、6歳以上は登録時の体重が10kg以上の患者</li> <li>・BRAF V600遺伝子変異を有することが確認され、WHO 2016年分類に基づき組織学的診断でLGGと判定された患者</li> <li>・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</li> <li>・Karnofsky/Lansky尺度によるPerformance Status スコアが50%以上の患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・BRAF、MEK又はERK阻害剤による前治療を受けたことがある患者</li> <li>・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）又は治験治療を受けた患者</li> <li>・試験薬の初回投与前3ヵ月以内に幹細胞移植を受けた患者</li> <li>・アレルギー反応若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</li> <li>・重大な安全性のリスクを示す心疾患の既往を有する患者</li> </ul>
試験方法	<p>患者をダブラフェニブ+トラメチニブ併用投与群（D+T群）、又はカルボプラチン+ビンクリスチン併用投与群（C+V群）に2：1の割合で無作為に割り付けた。</p> <p>D+T群：  ダブラフェニブは1日2回、トラメチニブは1日1回（ダブラフェニブの各日の初回投与时）、以下の用量で経口投与し、疾患進行、許容できない毒性の発現、新たな抗腫瘍療法の開始、同意撤回、死亡又は試験中止等に至るまで投与を継続した。  ダブラフェニブ：12歳未満1回2.625mg/kg、12歳以上1回2.25mg/kg（1日投与量は最大300mg、1回150mgまで）  トラメチニブ：6歳未満1回0.032mg/kg、6歳以上1回0.025mg/kg（1日投与量は最大2mgまで）</p> <p>試験薬としてダブラフェニブはカプセル（50mg、75mg）又は小児用分散錠（10mg）、トラメチニブは錠（0.5mg、2mg）又は小児用ドライシロップ（5mg）を用いた。ダブラフェニブについては、12歳未満で体重16kg未満並びに12歳以上で体重19kg未満の患者には小児用分散錠（経口服液）を、トラメチニブについては、6歳未満で体重26kg未満並びに6歳以上で体重10kg以上33kg未満の患者には小児用ドライシロップ（経口服液）を投与しなければならないこととした。</p> <p>C+V群：  カルボプラチンとビンクリスチンを、寛解導入療法1サイクル（10週間の化学療法と2週間の休薬期間）、その後、維持化学療法を8サイクル（1サイクルは6週間）実施した。化学療法の予定投与期間は約60週間とした。  なお、C+V群の患者は、RANO基準によるIR判定でPDが確認された後、ダブラフェニブ+トラメチニブ併用投与にクロスオーバーできることとした。</p>

主要評価項目	<p>RANO 2017基準（RANO-LGG 2011基準と同一）に基づくIR判定によるORR（最良総合効果がCR+PR）</p> <p>※試験薬の投与を受けたすべての患者が32週間以上の投与を完了、又は早期に中止した時点で主要解析を（2021年8月23日カットオフ）、試験薬の投与を受けたすべての患者が追跡調査を少なくとも2年間受けた時点又は試験が早期中止となった時点で最終解析を実施。なお、仮説検定は主要解析時のみで実施した。</p>																																	
副次評価項目	<p>治験担当医師判定によるORR、IR判定によるDOR、PFS、OSなど</p>																																	
結果	<p>・110例が登録され、D+T群（73例）、C+V群（37例）に無作為割付けされた。</p> <p>・110例全例が有効性の解析対象（FAS）となり、C+V群の4例は試験薬投与前に試験を中止したため、これらを除く計106例（D+T群73例、C+V群33例）が安全性の解析対象（SAF）となった。</p> <p>・患者の年齢中央値は9.5歳（範囲1～17歳）で、1歳以上6歳未満が34例（30.9%）、6歳以上12歳未満が36例（32.7%）、12歳以上18歳未満が40例（36.4%）であった。</p> <p>・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。</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>有効性 主要評価項目</p> <p>・主要解析におけるIR判定に基づくORRは下表のとおりであった。IR判定に基づくORRは、C+V群に比べD+T群で有意に高いことが示された。</p> <table border="1" data-bbox="446 996 1284 1355"> <thead> <tr> <th></th> <th>D+T群</th> <th>C+V群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価例数</td> <td>73</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>最良総合効果、例（%）</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>2（2.7%）</td> <td>1（2.7%）</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>32（43.8%）</td> <td>3（8.1%）</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>30（41.1%）</td> <td>15（40.5%）</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>8（11.0%）</td> <td>12（32.4%）</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>1（1.4%）</td> <td>6（16.2%）</td> </tr> <tr> <td>奏効（CR+PR）、例</td> <td>34</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>ORR（95%CI）*1、%</td> <td>46.6%（34.8-58.6）</td> <td>10.8%（3.0-25.4）</td> </tr> <tr> <td>オッズ比（95%CI）*2</td> <td colspan="2">7.19（2.3-22.4）、片側p&lt;0.001*3</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1：正確な二項分布に基づく95%CI（Clopper and Pearson 1934）</p> <p>*2：オッズ比（D+T群 vs C+V群）とその95%CIは、投与群のみを共変量としたロジスティック回帰により算出</p> <p>*3：Mantel-Haenszel カイ二乗検定（有意水準：片側0.025）</p> <p>・最終解析におけるIR判定に基づくORR（95%CI）は、D+T群54.8%（42.7-66.5）、C+V群16.2%（6.2-32.0）であり、D+T群で臨床的に意味のあるORRの改善が認められた（オッズ比6.26、95%CI：2.3-16.8）。</p> <p>・C+V群からD+T群にクロスオーバーした患者（n=12）では、IR判定に基づくORR（95%CI）は41.7%（15.2-72.3）であった。</p> <p>副次評価項目</p> <p>・主要評価項目であるORRについて投与群間で統計学的な有意差が認められたことから、階層的手順を用いて副次評価項目であるPFSについて仮説検定を実施した（有意水準：片側0.025）。その結果、IR判定に基づくPFS中央値（95%CI）は、D+T群20.1ヵ月（12.8-NE）、C+V群7.4ヵ月（3.6-11.8）で、D+T群においてC+V群と比較して統計学的に有意なPFSの延長が認められた（ハザード比0.31、95%CI：0.17-0.55、片側log-rank検定、p&lt;0.001）。</p>		D+T群	C+V群	評価例数	73	37	最良総合効果、例（%）			CR	2（2.7%）	1（2.7%）	PR	32（43.8%）	3（8.1%）	SD	30（41.1%）	15（40.5%）	PD	8（11.0%）	12（32.4%）	不明	1（1.4%）	6（16.2%）	奏効（CR+PR）、例	34	4	ORR（95%CI）*1、%	46.6%（34.8-58.6）	10.8%（3.0-25.4）	オッズ比（95%CI）*2	7.19（2.3-22.4）、片側p<0.001*3	
	D+T群	C+V群																																
評価例数	73	37																																
最良総合効果、例（%）																																		
CR	2（2.7%）	1（2.7%）																																
PR	32（43.8%）	3（8.1%）																																
SD	30（41.1%）	15（40.5%）																																
PD	8（11.0%）	12（32.4%）																																
不明	1（1.4%）	6（16.2%）																																
奏効（CR+PR）、例	34	4																																
ORR（95%CI）*1、%	46.6%（34.8-58.6）	10.8%（3.0-25.4）																																
オッズ比（95%CI）*2	7.19（2.3-22.4）、片側p<0.001*3																																	

結果

有効性

IR判定に基づくPFSのKaplan-Meier 曲線（主要解析：2021年8月23日カットオフ）



・最終解析における治験担当医師判定に基づくORR、IR判定に基づくPFS中央値及びDOR中央値は下表のとおりであった。なお、死亡はD+T群では認められず、C+V群では1例であり、OS中央値は推定できなかった。

	D+T群	C+V群
評価例数	73	37
治験担当医師判定に基づくORR (95%CI)、%	58.9% (46.8-70.3)	18.9% (8.0-35.2)
オッズ比 (95%CI)	6.14 (2.4-15.8)	
IR判定に基づくPFS中央値 (95%CI)、月	24.9 (12.9-31.6)	7.2 (2.8-11.2)
ハザード比 (95%CI)	0.36 (0.22-0.59)	
IR判定に基づくDOR中央値 (95%CI)、月	30.0 (16.6-NE)	19.4 (6.6-NE)

NE：評価不能

部分集団解析

・製剤別のIR判定に基づくORRは下表のとおりであった。

	ダブラフェニブカプセル +トラメチニブ錠	ダブラフェニブカプセル +トラメチニブ小児用 ドライシロップ	ダブラフェニブ小児用 分散錠 +トラメチニブ錠	ダブラフェニブ小児用 分散錠+トラメチニブ 小児用ドライシロップ
評価例数	30	9	1	33
最良総合効果、例 (%)				
CR	1 (3.3%)	0	0	1 (3.0%)
PR	10 (33.3%)	4 (44.4%)	1 (100.0%)	17 (51.5%)
SD	12 (40.0%)	5 (55.6%)	0	13 (39.4%)
PD	7 (23.3%)	0	0	1 (3.0%)
不明	0	0	0	1 (3.0%)
奏効 (CR+PR)、例 ORR (95%CI)、%	11 36.7% (19.9-56.1)	4 44.4% (13.7-78.8)	1 100% (2.5-100)	18 54.5% (36.4-71.9)

結果	安全性	<p>最終解析において、有害事象はD+T群で73/73例（100%）、C+V群で33/33例（100%）に認められた。主な有害事象（発現率30%以上）は、D+T群が発熱55例（75.3%）、頭痛40例（54.8%）、下痢及び嘔吐各27例（各37.0%）、COVID-19 26例（35.6%）、疲労25例（34.2%）、C+V群が貧血20例（60.6%）、悪心及び嘔吐各17例（各51.5%）、好中球数減少16例（48.5%）、便秘及び白血球数減少各12例（各36.4%）、疲労、好中球減少症及び血小板数減少各10例（各30.3%）であった。</p> <p>重篤な有害事象はD+T群で34/73例（46.6%）、C+V群で14/33例（42.4%）に認められた。主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で2%以上）は、D+T群が発熱（16.4%）、扁桃炎及び嘔吐（各4.1%）、無呼吸、水頭症、処置合併症、痙攣発作及び尿路感染（各2.7%）、C+V群で発熱（18.2%）であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、D+T群で4/73例（5.5%）、C+V群で8/33例（24.2%）に認められた。D+T群で最も発現率が高かった投与中止に至った有害事象は発熱2例（2.7%）で、2例とも副作用と判定された。</p> <p>副作用は、D+T群で68/73例（93.2%）、C+V群で32/33例（97.0%）に認められた。主な副作用（発現率20%以上）は、D+T群が発熱35例（47.9%）、皮膚乾燥16例（21.9%）、疲労15例（20.5%）、C+V群が貧血19例（57.6%）、悪心16例（48.5%）、嘔吐15例（45.5%）、好中球数減少14例（42.4%）、便秘及び白血球数減少各11例（各33.3%）、好中球減少症及び血小板数減少各10例（各30.3%）、疲労及び脱毛症各8例（各24.2%）、ALT増加及び食欲減退各7例（各21.2%）であった。</p> <p>重篤な副作用は、D+T群で11/73例（15.1%）で、C+V群で9/33例（27.3%）で報告され、最も発現率が高かった重篤な副作用は両群とも発熱で、D+T群8例（11.0%）、C+V群4例（12.1%）であった。</p> <p>投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は報告されなかった。C+V群の1例がクロスオーバー期（ダブラフェニブ及びトラメチニブの投与開始から156日後、かつ最終投与から23日後）に死亡し、死因は疾患進行であった。</p>
----	-----	---

2) 安全性試験	該当資料なし				
(5) 患者・病態別試験	該当資料なし				
(6) 治療的使用					
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	「V-5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照				
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	<p>・ <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する特定使用成績調査（全例調査）：終了</p> <table border="1"> <tr> <td>調査目的</td> <td><i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象にタフィニラー及び（又は）メキニストを使用実態下で使用した際の安全性及び有効性を検討する。</td> </tr> <tr> <td>調査デザイン</td> <td>全例調査、中央登録方式</td> </tr> </table>	調査目的	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象にタフィニラー及び（又は）メキニストを使用実態下で使用した際の安全性及び有効性を検討する。	調査デザイン	全例調査、中央登録方式
調査目的	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象にタフィニラー及び（又は）メキニストを使用実態下で使用した際の安全性及び有効性を検討する。				
調査デザイン	全例調査、中央登録方式				

対象患者（必要な時のみ）	BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者
症例数	調査票回収症例数357例（目標症例数200例）
調査期間等	調査期間：2016年6月～2022年3月、観察期間：1年間
主な評価項目	安全性：副作用及び感染症発現状況、重篤な有害事象、安全性検討事項、臨床検査値 有効性：医師による最良総合効果、無増悪生存期間
調査結果	調査票が収集された357例のうち転院症例2例を紐付けた355例を調査票固定症例とした。このうち、安全性解析対象除外症例29例を除外した326例を安全性解析対象症例、安全性解析対象症例から有効性判定不能症例8例を除外した318例を有効性解析対象症例とした。  安全性 ・副作用発現割合は72.39%（236/326例）であった。主な副作用（5%以上）は、発熱が45.71%（149例）、発疹が8.59%（28例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が8.28%（27例）、肝機能異常が7.98%（26例）、倦怠感が5.52%（18例）、及び横紋筋融解症が5.21%（17例）であった。 ・重篤な副作用発現割合は20.55%（67/326例）であった。主な重篤な副作用（2.00%以上）は発熱が7.36%（24例）、悪性黒色腫が2.45%（8例）、及び横紋筋融解症が2.15%（7例）であった。 ・安全性検討事項の副作用は、発熱が45.71%（149/326例）、肝機能障害が15.95%（52例）、横紋筋融解症が12.58%（41例）、心臓障害が4.60%（15例）、眼障害が3.07%（10例）であった。
調査結果	有効性 ・有効性解析対象症例318例のうち、医師判定による固形がんの効果判定基準（RECIST ver1.1）に基づく奏効割合は58.18%（185/318例）であった。 ・有効性解析対象症例318例での、90日、180日、及び360日の無増悪生存率（95%CI）はそれぞれ88.14%（84.00、91.26）、69.53%（63.85、74.50）、及び52.07%（45.71、58.03）であった。

・ **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に対する特定使用成績調査（全例調査）：終了**

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患者を対象にタフィニラー及びメキニストを使用実態下で使用した際の安全性及び有効性を評価する。

・ **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）患者を対象とした特定使用成績調査（中央登録方式）：実施中**

BRAF遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）患者を対象に小児ではタフィニラー及びメキニストを使用実態下で使用した際の安全性及び有効性、成人では有効性を評価する。

(7) その他

・ **完全切除後の病期ⅢのBRAF V600変異陽性悪性黒色腫の術後補助療法としてトラメチニブとダブラフェニブ併用療法を検討する製造販売後臨床試験（F2410試験）：終了**

BRAF V600E/K変異陽性の再発ハイリスクの皮膚悪性黒色腫完全切除後の患者を対象に、術後補助療法としてトラメチニブとダブラフェニブ併用療法を実施した際に最適な発熱の有害事象対処法を用いれば、過去に実施した臨床試験と比較して、グレード3/4の発熱、発熱による入院又は発熱による治療中止の発生率を低下させることができるかどうかを評価する。（国際共同第Ⅲb相、非盲検、介入試験）

## VI. 薬効薬理に関する項目

### VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (MEK) 阻害剤

一般名：ビニメチニブ

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### VI-2. 薬理作用

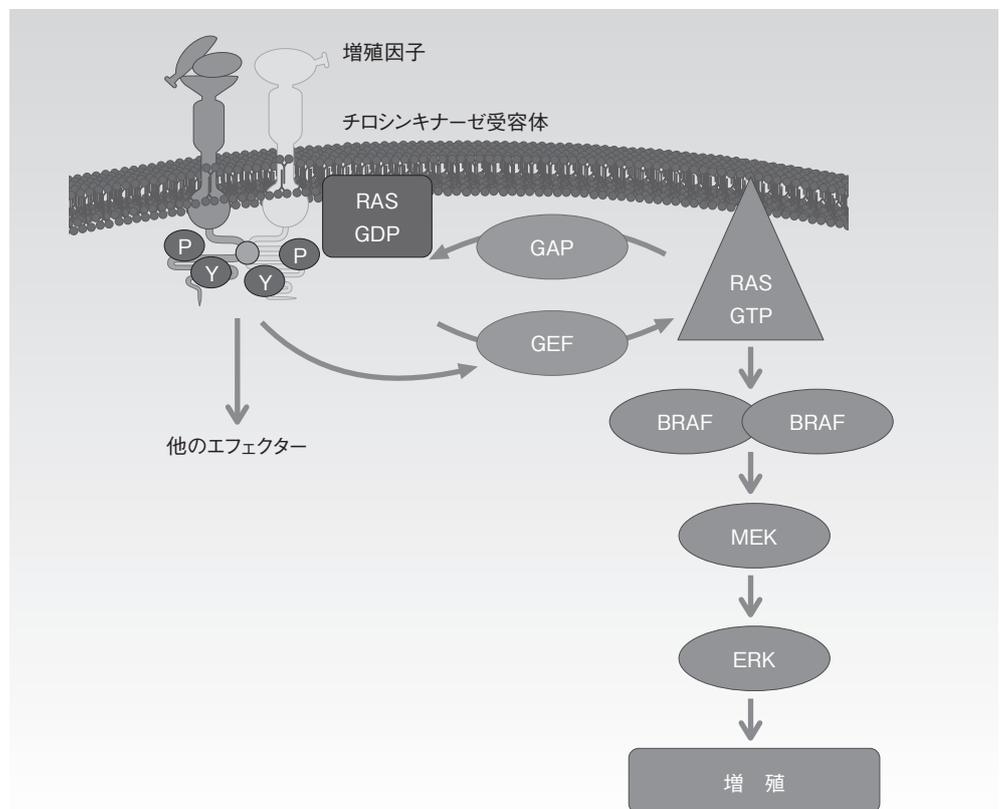
#### (1) 作用部位・作用機序

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ある。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へシグナルを伝達させるが、種々のがんにおいて*BRAF*遺伝子の変異が高頻度に認められている。がんに関連する*BRAF*遺伝子変異の多くは*BRAF*の構造変化をもたらし、下流シグナルであるMEK/ERK経路を異常に活性化してがん細胞の増殖を促進すると考えられている。

MEK/ERKの恒常的な活性化は、サイクリンD1等の細胞周期促進因子のアップレギュレーション及び細胞周期のG1期停止のマーカーであるp27等の細胞周期抑制因子のダウンレギュレーションを誘導してがん細胞の増殖を促進させ、またアポトーシス関連因子の発現及び機能を調節することによりアポトーシスを抑制することから、細胞の増殖を促進させると考えられている。

トラメチニブは、MEK1及びMEK2の活性化並びにキナーゼ活性を選択的かつ可逆的に阻害することにより、MEKの基質であるERKのリン酸化を阻害し、p27蛋白レベルを増加させ、細胞増殖を抑制すると考えられている。

#### 増殖因子受容体を介した細胞内シグナル伝達 (MAPK経路)



GDP : guanosine diphosphate (グアノシン二リン酸)、GTP : guanosine triphosphate (グアノシン三リン酸)  
GAP : GTPase activating proteins、GEF : guanine-nucleotide exchange factor

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績

1) MEK阻害作用<sup>23)</sup>

① BRAFによるU-MEK1/2の活性化に対する阻害作用 (*in vitro*)

トラメチニブは不活性型のU-MEK1及びU-MEK2の活性化（キナーゼ活性の発現）を阻害し、IC<sub>50</sub>はそれぞれ0.7及び0.9nMであった。

U-MEKに対する阻害作用

酵素	IC <sub>50</sub> (nM)	n
U-MEK1	0.7	19
U-MEK2	0.9	2

方法：U-MEK1 (0.3nM) 又はU-MEK2 (0.6nM) に各種濃度のトラメチニブを添加し、室温で40分間インキュベートした。その後、変異型BRAF (V600E変異陽性) (20nM) 及びATP (30 $\mu$ M) を添加して10分間反応させ、トラメチニブに結合していないU-MEKをリン酸化した (P-MEK1/2)。この反応液中に不活性型ERK2 (4 $\mu$ M)、[ $\gamma$ <sup>33</sup>P]-ATP (30 $\mu$ M ; 0.08 $\mu$ Ci/ $\mu$ L) 及びSB590885R (BRAF阻害剤、400nM) を添加し、P-MEK1は90分間、P-MEK2は120分間反応させてERK2をリン酸化した。ERK2に取り込まれた[ $\gamma$ <sup>33</sup>P]-ATPの放射活性を測定し、トラメチニブに結合していないU-MEK1/2由来のP-MEK1/2によるERK2リン酸化活性を測定し、BRAF V600EによるU-MEKの活性化（キナーゼ活性の発現）に対する阻害作用を検討した。

② P-MEK1/2活性に対する阻害作用 (*in vitro*)

トラメチニブは活性型のP-MEK1及びP-MEK2活性（ERKをリン酸化するキナーゼ活性）を阻害し、IC<sub>50</sub>はそれぞれ13.2及び10.7nMであった。

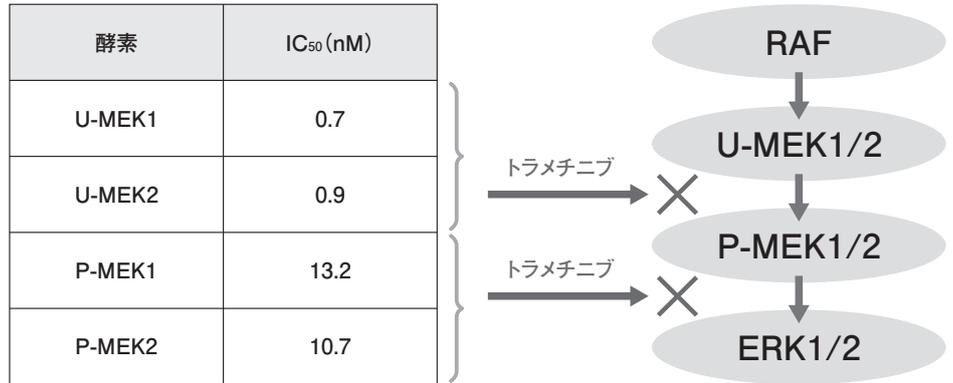
P-MEK活性に対する阻害作用

酵素	IC <sub>50</sub> (nM)	n
P-MEK1	13.2	20
P-MEK2	10.7	2

方法：P-MEK1 (0.5nM) 又はP-MEK2 (0.5nM)、不活性型ERK2 (1 $\mu$ M)、ATP (40 $\mu$ M) 及び[ $\gamma$ <sup>33</sup>P]-ATP (0.6 $\mu$ Ci) を含む反応用緩衝液に各種濃度のトラメチニブを添加し、室温で40分間反応させた。45分間放置した後、ERK2に取り込まれた[ $\gamma$ <sup>33</sup>P]-ATPの放射活性を測定することにより、P-MEK1及びP-MEK2によるERK2のリン酸化反応を測定した。トラメチニブのP-MEK1/2活性（ERKをリン酸化する活性）に対する阻害作用をERK2のリン酸化レベルを指標として評価した。

U-MEK 及びP-MEK阻害作用の模式図

トラメチニブは、不活性型MEKと活性型MEKの活性化を阻害する。



U-MEK：不活性型MEK、P-MEK：活性型MEK

## 2) 各種キナーゼに及ぼす影響 (選択性)

### ①キナーゼパネルにおける検討 (*in vitro*)<sup>24)</sup>

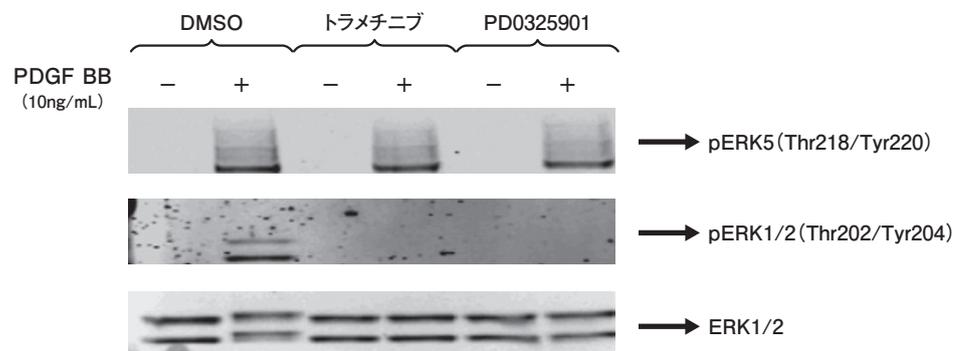
43種類のキナーゼに対し、トラメチニブ (濃度: 10  $\mu$ M) は50%を超える阻害作用を示さなかった。

方法: トラメチニブ (10  $\mu$ M) の各種キナーゼパネル (43種類) に対する阻害活性を、fluorescence polarizationアッセイ、LEADseeker scintillation proximityアッセイ、IMAP technology fluorescence depolarizationアッセイ又はtime resolved-fluorescence resonance energy transferアッセイにより測定した。

### ②MEK5に及ぼす影響 (*in vitro*)<sup>25)</sup>

MEK5はMEK1/2とキナーゼドメインで85%以上、ATP結合部位では98%以上の相同性を有することから、トラメチニブのMEK5活性 (ERK5をリン酸化する活性) に対する阻害作用をERK5のリン酸化レベルを指標として評価し、ERK1/2リン酸化に及ぼす影響と比較した。その結果、ERK5は血小板由来増殖因子 (PDGF) -BBで刺激されたMEK5によりリン酸化されることが示されたが、トラメチニブはERK5のリン酸化レベルを変化させなかった。比較対照物質であるPD0325901もトラメチニブと同様にERK1/2のリン酸化を阻害したが、ERK5のリン酸化レベルに対しては影響を及ぼさなかった。

### NIH3T3細胞株におけるMEK5及びMEK1/2に及ぼす影響



PDGF BB: 血小板由来増殖因子-BB、PD0325901: MEK阻害剤

方法: マウス胎児皮膚由来NIH3T3細胞株にトラメチニブ (1  $\mu$ M) を37°Cで1時間処理した。その後、MEK5経路を刺激するために、マウス組換えPDGF-BBを37°Cで5分間処理した。細胞株を溶解後、pERK5 (Thr218/Tyr220) 抗体及びpERK1/2 (Thr202/Tyr204) 抗体を用いてリン酸化ERK5及びリン酸化ERK1/2をウエスタンブロット法により検出した。比較対照物質としてMEK阻害剤であるPD0325901のMEK5及びMEK1/2に及ぼす影響も同様に検討した。

### 3) 悪性黒色腫に対する作用

#### ① BRAF V600変異陽性ヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (IC<sub>50</sub>値) (in vitro)<sup>26)</sup>

17種類のBRAF V600変異陽性ヒト悪性黒色腫由来細胞株について、ダブラフェニブ又はトラメチニブの単独、あるいはダブラフェニブ及びトラメチニブの併用（モル濃度比10：1）による腫瘍増殖抑制作用を評価した。トラメチニブ単独では14種類の細胞株は感受性を示し、増殖抑制作用のIC<sub>50</sub>は0.3～6.4nMであった。ダブラフェニブ及びトラメチニブのいずれに対しても感受性を示すBRAF V600E、V600K又はV600D変異陽性のヒト悪性黒色腫由来細胞株をダブラフェニブ及びトラメチニブ存在下で培養したところ、14株中13株で併用効果が認められた。一方、両被験物質の単独処理に対して感受性を示さなかった2株では、併用処理しても増殖抑制作用に変化はみられなかった。

#### BRAF V600変異陽性ヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する増殖抑制作用（ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用効果）

腫瘍細胞株	BRAF アミノ酸変異	IC <sub>50</sub> (nM)			CI	EOHSA (ppt)
		ダブラフェニブ	トラメチニブ	併用 <sup>†</sup>		
UACC-257	V600E	11±1	4.1±6.5	5±2	0.75±0.13	25.0±9.5
SK-MEL-1		18±7	2.3±0.6	5±2	0.53±0.06	25.4±4.0
COLO-829		26±11	4.3±1.4	9±2	0.66±0.16	24.5±4.5
A101D		33±7	5.3±1.2	10±2	0.56±0.09	14.4±1.5
SK-MEL-24		78±72	5.8±2.8	10±3	0.40±0.20	15.5±0.6
SK-MEL-5		188±174	3.5±1.6	11±4	0.57±0.37	18.8±5.8
SK-MEL-3		>10000	>1000	>10000	NA	NA
A2058 <sup>a</sup>		>10000	>1000	>10000	NA	NA
SK-MEL-28 <sup>b</sup>		10	1.4	4	0.76	24.3
UACC-62		11±2	2.6±2.6	5±2	0.87±0.06	14.4±3.9
A375P F11		49	6.3	16	0.65	14.1
WW165	V600K	5	0.3	2	1.18	16.5
IGR-1 <sup>c</sup>		>10000	45.4	96	NA	10.2
YUMAC		7	0.5	2	0.91	29.6
YULAC		17	0.8	4	0.90	29.6
YUSIT1		13	0.7	3	0.83	22.2
WM-115	V600D	41±6	6.4±4.1	14±4	0.64±0.03	13.7±4.1

平均値±標準偏差 (n=4～8)

ただし、SK-MEL-28、WW165、IGR-1、YUMAC、YULAC及びYUSIT1細胞株 (n=2) 並びにA375P F11細胞株 (n≥2) については平均値を示す

†：ダブラフェニブ及びトラメチニブを10：1のモル濃度比で併用したときのダブラフェニブ成分のIC<sub>50</sub>

NA：単独処理時のIC<sub>50</sub>が検討した濃度範囲外であったため、CIは算出できず

a：MEK1 P124S、RBI Q93\*変異陽性、b：CDK4 R24C変異陽性、c：MEK2 E66\_K68del変異陽性

方法：BRAF V600変異陽性（V600E、V600K又はV600D）の17種類のヒト悪性黒色腫由来細胞株にダブラフェニブ又はトラメチニブの単独、あるいはダブラフェニブ及びトラメチニブの併用（モル濃度比10：1）処理の条件下で72時間培養した。CellTiter Gloアッセイにより生細胞数を計測し、併用処理したときの細胞増殖抑制作用を単独処理した場合と比較した。

②BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株より単離したダブラフェニブ耐性細胞クローンに対する腫瘍増殖抑制作用 (IC<sub>50</sub>値) (*in vitro*)<sup>27)</sup>  
 ダブラフェニブに対する耐性を獲得したBRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来の細胞クローンをダブラフェニブ及びトラメチニブの併用下で培養したところ、検討したすべての耐性細胞クローンにおいて併用効果が認められた。

A375P F11細胞株より単離したダブラフェニブ耐性細胞クローンにおけるダブラフェニブ及びトラメチニブの併用効果

細胞株	獲得変異		IC <sub>50</sub> (nM)			CI	EOHSA (ppt)
	NRAS	MEK1	ダブラフェニブ	トラメチニブ	併用 <sup>a</sup>		
A375P F11 (親細胞株) <sup>#</sup>	WT	WT	28±16	5±3	7±5	0.49±0.28	19±1
12R5-3	A146T	WT	>10000	107±46	252±70	NA	28±5
12R8-1	A146T	WT	>10000	62±31	266±136	NA	29±8
12R8-3	A146T	WT	>10000	82±30	178±182	NA	27±1
16R6-3	A146T	P387S	>10000	147±64	280±123	NA	36±9
16R5-5 <sup>#</sup>	Q61K	P387S	>10000	121±42	268±72	NA	36±3
16R6-2	Q61K	P387S	>10000	123±65	242±57	NA	28±8
16R6-4 <sup>#</sup>	Q61K A146T	P387S	>10000	>900	380±169	NA	>50
12R5-1	WT	K59del	>10000	>1000	392±149	NA	19±1
12R5-5 <sup>#</sup>	WT	K59del	>10000	>900	383±101	NA	46±12

平均値±標準偏差 (n≥3)

NA: 単独処理時のIC<sub>50</sub>が検討した濃度範囲外であったため、CIは算出できず

a: ダブラフェニブ及びトラメチニブを10:1のモル濃度比で併用したときのダブラフェニブ成分のIC<sub>50</sub>

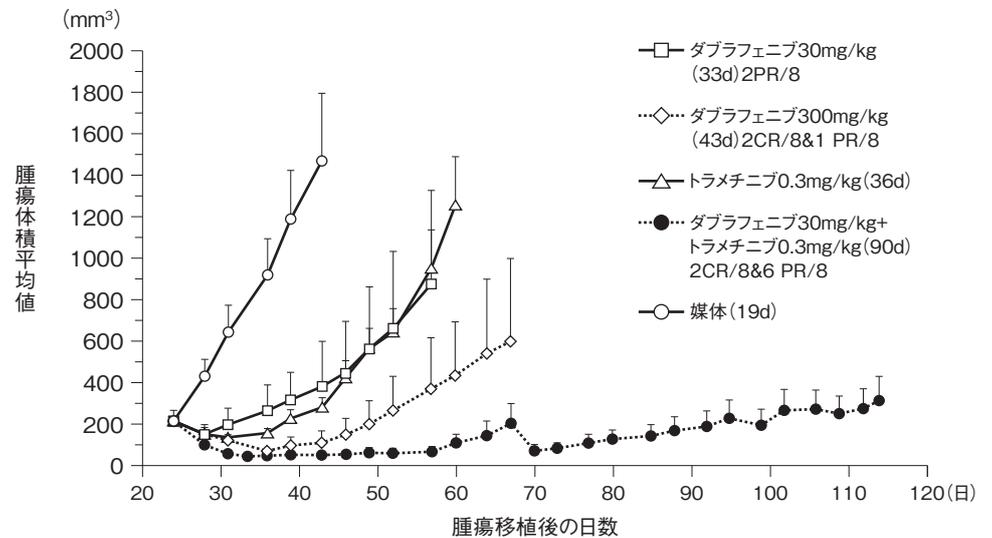
#: シグナル伝達に及ぼす影響についても検討

方法: ダブラフェニブ耐性細胞クローンの増殖に対するトラメチニブの単独及びダブラフェニブとの併用効果を検討するために、高濃度のダブラフェニブでの1週間以上の培養により耐性を獲得した9種類のサブクローンにダブラフェニブ又はトラメチニブの単独、あるいはダブラフェニブ及びトラメチニブの併用 (モル濃度比10:1) 処理の条件下で72時間培養し、増殖抑制作用のIC<sub>50</sub>、CI及びEOHSAを算出し、A375P F11細胞株 (親細胞株) に対する作用と比較した。

③BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用 (マウス)<sup>28)</sup>

BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて、トラメチニブ0.3mg/kgを90日間1日1回経口投与を試みたところ、投与初期には腫瘍増殖を抑制したが、投与30日以降、腫瘍の再増殖がみられた。ダブルフェニブ及びトラメチニブを最大効果発現用量未満の用量で90日間併用投与したところ、腫瘍増殖抑制作用は各被験物質の単独投与と比較して増強され、長期間持続した。

A375P F11細胞株移植マウスにダブルフェニブ又はトラメチニブを最長90日間単独又は併用投与したときの腫瘍増殖曲線 (試験の一部)



媒体：0.5% HPMC-0.2% Tween 80溶液

平均値±標準誤差 (n=8)

用量の後に記載されている括弧内の数字は、投与日数

(平均腫瘍体積が1200mm<sup>3</sup>に達するか又は死亡がみられた場合、投与を中止した)

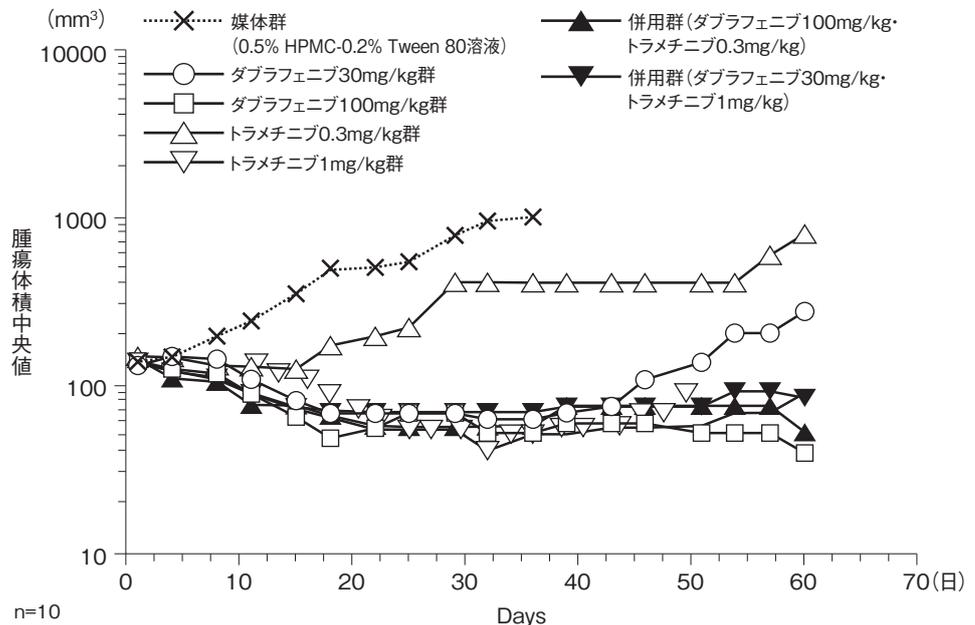
方法：A375P F11細胞株を9~10週齢の雌CD-1ヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍が定着して一定の大きさ (約108~221mm<sup>3</sup>; 各群の平均150~154mm<sup>3</sup>) に増殖した移植21日後に、ダブルフェニブ (10、30及び300mg/kg)、トラメチニブ (0.1、0.3mg/kg) の単独又は併用 (ダブルフェニブ/トラメチニブ：10/0.1、10/0.3、30/0.1及び30/0.3mg/kg/日) を1日1回90日間経口投与し、投与期間中に腫瘍体積が1200mm<sup>3</sup>に達した場合はその時点で投与を終了した。週に2回、腫瘍の長径及び短径を測定して腫瘍体積を算出 (長径×短径<sup>2</sup>×0.5) した。

④BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用 (マウス)<sup>29)</sup>

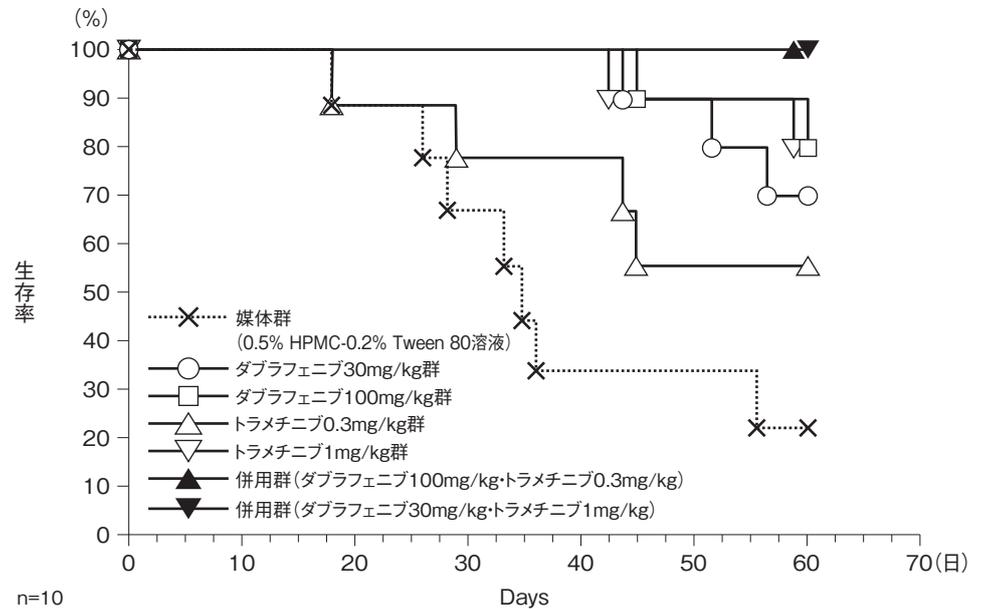
媒体群では移植直後から持続的な腫瘍体積の増加がみられたのに対して、すべての薬剤投与群で腫瘍増殖は抑制された。トラメチニブ0.3mg/kg単独投与群では増殖抑制期間は短く、投与後16日目以降に腫瘍の再増殖が見られた。試験29日目に算出した腫瘍体積中央値 (MTV) 及び生存曲線に媒体群との有意差はみられなかった。ダブラフェニブ30mg/kg単独投与群では、投与約42日目以降に腫瘍の再増殖がみられたが、試験29日目に算出したMTVは媒体群と比較して有意に低く、生存曲線においても媒体群との間に有意差がみられた ( $p < 0.05$  vs 媒体群 : log-rank検定)。

ダブラフェニブ100mg/kg単独投与群及びトラメチニブ1mg/kg単独投与群では試験期間を通して腫瘍体積は増加せず、十分な腫瘍増殖抑制作用が認められるとともに、各単独投与群と媒体群の生存曲線の間に有意差がみられた ( $p < 0.01$  vs 媒体群 : log-rank検定)。一方、併用群(ダブラフェニブ/トラメチニブ : 100/0.3及び30/1mg/kg/日)における腫瘍増殖抑制作用はダブラフェニブ100mg/kg単独投与群及びトラメチニブ1mg/kg単独投与群と同程度であったが、生存に関しては、各単独投与群では試験終了までに10例中2~5例が死亡したのに対し、いずれの併用投与群も試験終了時点まで全例が生存し、媒体群と各併用群の生存曲線の間に有意差がみられた ( $p < 0.001$  vs 媒体群 : log-rank検定)。すべての薬剤投与群において、良好な忍容性が示された。

A375P F11細胞株移植マウスの腫瘍増殖に対するダブラフェニブ及びトラメチニブの併用効果 (MTV)



A375P F11細胞株移植マウスの生存に対するダブラフェニブ及びトラメチニブの併用効果



A375P F11細胞株移植マウスのMTVに及ぼす影響

被験物質	投与量 (mg/kg)	MTV (mm <sup>3</sup> ) (試験29日目に算出)
媒体	—	726
ダブラフェニブ	30	69*
	100	66*
トラメチニブ	0.3	405
	1	56**
ダブラフェニブ・トラメチニブ 併用	100/0.3	56**
	30/1	69**

n=9~10

媒体: 0.5% HPMC-0.2% Tween 80溶液

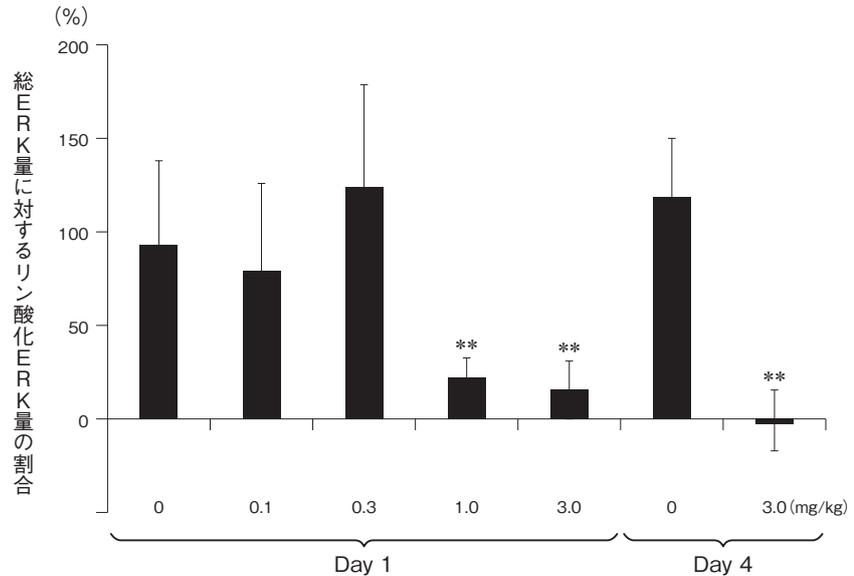
\*: p < 0.01, \*\*: p < 0.001 vs 媒体群 (Kruskal-Wallis Dunn's test)

方法: A375P F11細胞株を9~10週齢の雌CD-1ヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍が定着して一定の大きさに増殖した(約108~221mm<sup>3</sup>; 各群の平均150~154mm<sup>3</sup>) 移植21日後に、ダブラフェニブ(30及び100mg/kg)、トラメチニブ(0.3及び1mg/kg)の単独又は両被験物質(ダブラフェニブ/トラメチニブ: 100/0.3及び30/1mg/kg/日)を1日1回60日間経口投与し、投与期間中に腫瘍体積が1000mm<sup>3</sup>に達した場合はその時点で投与を終了した。週に2回、腫瘍の長径及び短径を測定して腫瘍体積を算出(長径×短径<sup>2</sup>×0.5)し、試験29日目の腫瘍体積からMTVを算出した。また、試験終了時に生存率及びMTVを算出した。試験29日目のMTV及び生存曲線について、媒体群との間で統計解析を行った(それぞれKruskal-Wallis Dunn's test及びlog-rank検定)。

⑤ERKリン酸化阻害作用(単回経口投与による用量反応性及び4日間経口投与)(マウス)<sup>30)</sup>

BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて、トラメチニブの効果を検討した。1及び3mg/kgの単回経口投与並びに3mg/kgの4日間経口投与は、媒体投与に比較して総ERK量に対するリン酸化ERK量の比を有意に低下させた ( $p<0.01$ , t-検定)。4日間経口投与したときのERKリン酸化阻害作用は、単回経口投与時より強い傾向がみられた。

BRAF V600E変異陽性のヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおける単回及び4日間経口投与後のERKリン酸化阻害作用



平均値±標準偏差 (n=3)

\*\* :  $p<0.01$  vs 媒体群 (t-検定)

0 (媒体) : 0.5% HPMC-0.1% Tween 80溶液

方法 : BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株の懸濁液を雌無胸腺ヌードマウス (CD-1nu/nu) の皮下に移植し、腫瘍を1~4週間増殖 (腫瘍塊の体積は $120\sim 450\text{mm}^3$ ) させた後、トラメチニブの0.1、0.3、1あるいは3mg/kgを単回又は3mg/kgを1日1回4日間経口投与した。1又は4日目の投与4時間後に腫瘍組織を採取し、ERK及びリン酸化ERK量をELISA法により測定し、総ERK量に対するリン酸化ERK量の割合を算出した。

⑥p27蛋白レベル増加作用 (マウス)<sup>31)</sup>

BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて、トラメチニブは3mg/kgの1日1回7日間経口投与により、腫瘍組織においてG1期停止のマーカーであるp27蛋白レベルを増加させた。

BRAF V600E変異陽性のヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を用いたマウス異種移植モデルの腫瘍組織におけるp27(G1期停止のマーカー)蛋白レベル増加作用

マウス抗p27抗体



ウサギ抗p27抗体



Tumor #	1	2	3	1	2	3
	媒体			トラメチニブ 3mg/kg		

Tumor #1~3: 各群 n=3  
媒体: 0.5% HPMC-0.1% Tween 80溶液

方法: BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株の懸濁液を雌無胸腺ヌードマウス (CD-1nu/nu) の皮下に移植し、腫瘍を1~4週間増殖 (腫瘍塊の体積は120~450mm<sup>3</sup>) させた後、トラメチニブの3mg/kgを1日1回7日間経口投与し、最終投与4時間後に腫瘍組織を採取し、ウエスタンブロット法によりp27蛋白を検出した。

#### 4) 非小細胞肺癌に対する作用

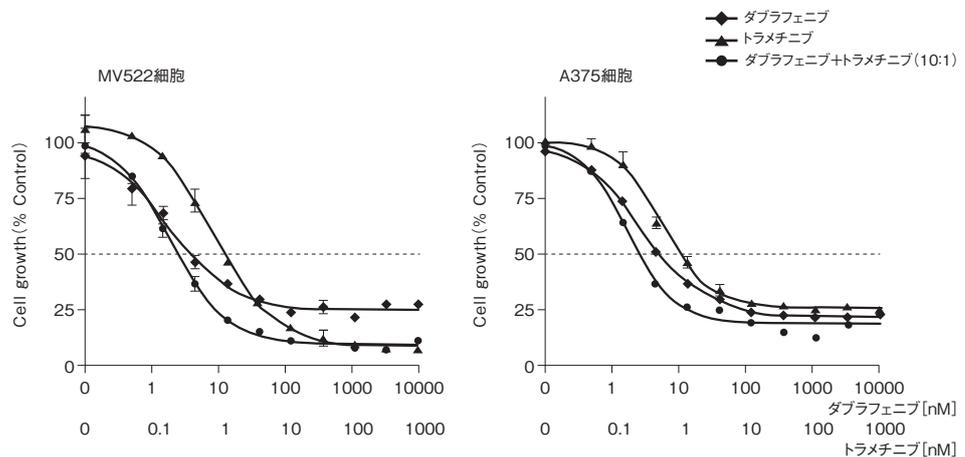
##### ① BRAF V600E 遺伝子変異陽性ヒト非小細胞肺癌由来 MV522 細胞株に対する腫瘍増殖抑制作用 (IC<sub>50</sub> 値) (*in vitro*)<sup>32)</sup>

BRAF V600E 遺伝子変異を有する腫瘍細胞に対するトラメチニブの抗腫瘍効果を BRAF V600E 遺伝子変異陽性ヒト非小細胞肺癌由来 MV522 細胞株及び BRAF V600E 遺伝子変異陽性悪性黒色腫由来 A375 細胞株、BRAF G469A 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌由来細胞株 (NCI-H1395、NCI-H1755 細胞株) を用いて *in vitro* で検討したところ、MV522 細胞株、A375 細胞株に対して増殖抑制作用を示し、その IC<sub>50</sub> はそれぞれ 1.3nM、1.1nM であった。一方、NCI-H1395 細胞株に対しては増殖抑制作用を示さず (IC<sub>50</sub> > 1,000nM)、NCI-H1755 細胞株に対してはある程度の活性を示したのみであった (IC<sub>50</sub> : 59nM)。

ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用 (モル濃度比 10 : 1) では、MV522 細胞株に対して単独より強い増殖抑制作用を示し、その IC<sub>50</sub> はダブラフェニブとして 2.3nM、トラメチニブとして 0.2nM であった。コンビネーションインデックス (CI) 法\*を用いてダブラフェニブ及びトラメチニブ併用時の細胞増殖抑制作用をそれぞれの単独処理時と比較評価したところ、ダブラフェニブ及びトラメチニブ併用による CI は IC<sub>50</sub>、IC<sub>70</sub> でそれぞれ 0.89、0.42 であり、相加的又は相乗的な効果を示した。また、A375 細胞株に対しても同程度の増殖抑制作用を示し、その IC<sub>50</sub> はそれぞれダブラフェニブとして 2.7nM 及びトラメチニブとして 0.3nM、ダブラフェニブ及びトラメチニブ併用による CI は IC<sub>50</sub>、IC<sub>70</sub> でそれぞれ 0.84、0.35 であった。

\*CI < 0.9 (相乗効果)、0.9 ~ 1.1 (相加効果) 及び CI > 1.1 (拮抗作用) と定義した。

##### BRAF V600E 遺伝子変異陽性ヒト非小細胞肺癌由来 MV522 細胞株及びヒト悪性黒色腫由来 A375 細胞株に対するダブラフェニブ及びトラメチニブの増殖抑制作用 (併用効果)



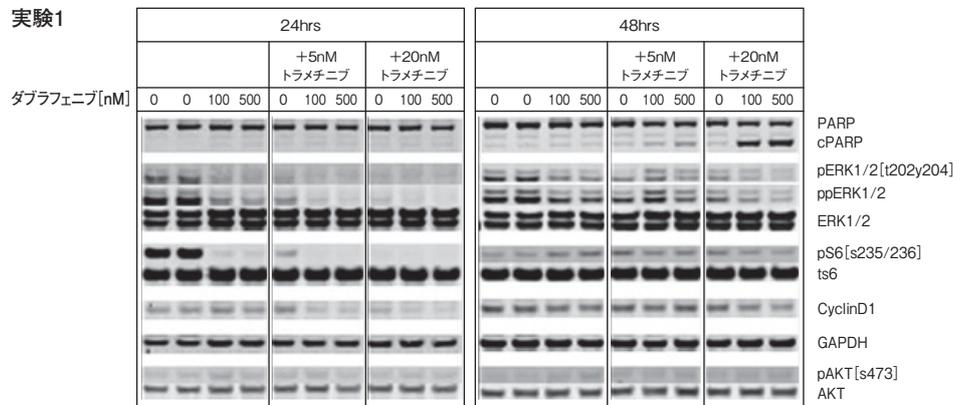
方法：MV522 細胞株及び A375 細胞株をダブラフェニブ及びトラメチニブ存在下で 72 時間培養後、CellTiterGlo アッセイにより生細胞数を計測し、増殖抑制作用の IC<sub>50</sub> 及び IC<sub>70</sub> を算出した。点線は溶媒 (DMSO) 対照群の 50% 細胞数を示す。図は代表的なデータの一例を示す。

② *BRAF* V600E遺伝子変異陽性ヒト非小細胞肺癌由来MV522細胞株におけるMAPK経路分子およびPI3K経路分子発現に及ぼす影響<sup>32)</sup>

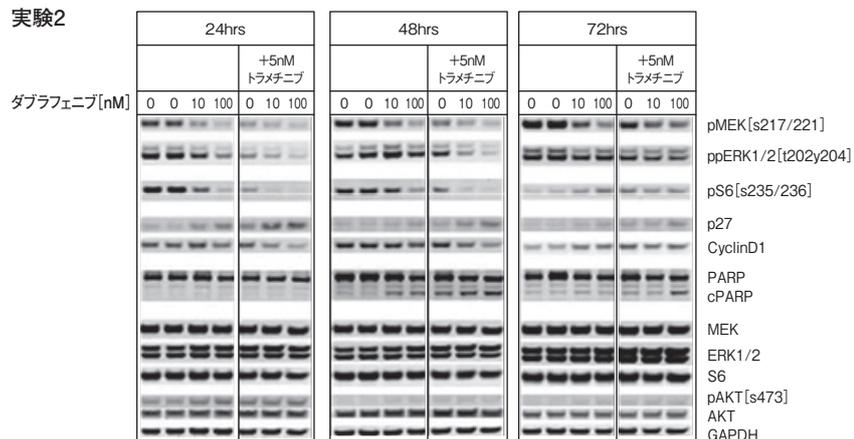
ダブラフェニブはMV522細胞株及びA375細胞株に対して、MAPK経路のMEK及びERK、その下流に位置するS6のリン酸化を濃度依存的に抑制した。また、アポトーシスの指標である切断型PARPが誘導され、その作用は併用でより顕著であった。さらに、MV522細胞株に対してはダブラフェニブ及びトラメチニブの併用において、A375細胞株に対してはダブラフェニブ及びトラメチニブの単独又は併用において細胞周期抑制因子p27の発現が亢進し、細胞周期促進因子サイクリンD1の発現が低下した。一方で、単独、併用のいずれにおいてもPI3Kシグナル経路の下流に位置するAKTのリン酸化レベルにほとんど影響はみられなかった。

*BRAF* V600E遺伝子変異陽性非小細胞肺癌由来MV522細胞株におけるダブラフェニブ及びトラメチニブのMAPK経路分子又はPI3K経路分子発現に及ぼす影響

実験1



実験2



方法

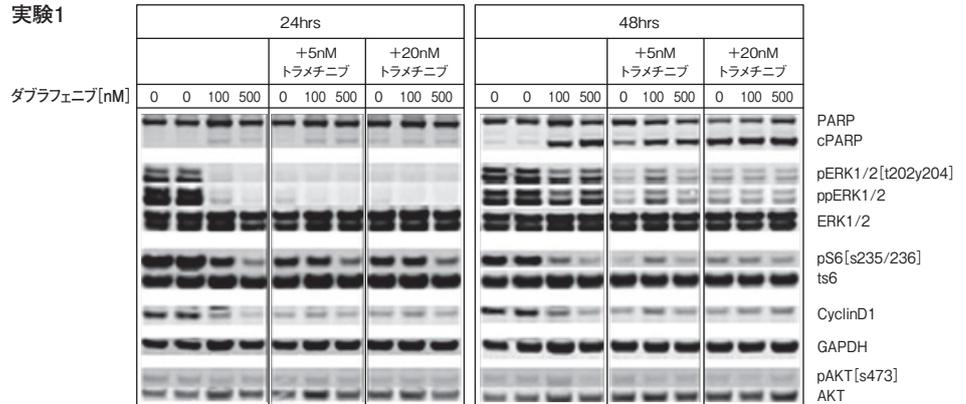
実験1：ダブラフェニブ（0、100又は500nM）及びトラメチニブ（5又は20nM）の単独及び併用下でMV522細胞株を24、48時間培養した。

実験2：ダブラフェニブ（0、10又は100nM）及びトラメチニブ（5nM）の単独及び併用下でMV522細胞株を24、48、72時間培養した。

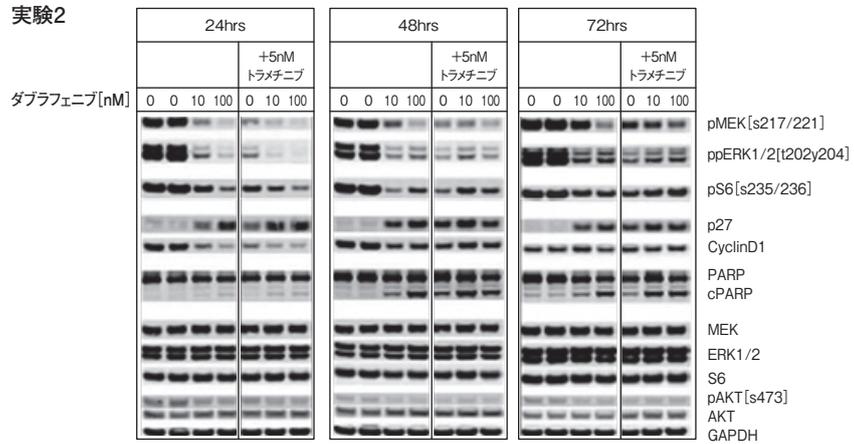
ウェスタンブロット法により各分子のタンパクレベルを測定した。

*BRAF* V600E遺伝子変異陽性悪性黒色腫由来A375細胞株におけるダブラフェニブ及びトラメチニブのMAPK経路分子又はPI3K経路分子発現に及ぼす影響

実験1



実験2



方法

実験1：ダブラフェニブ（0、100又は500nM）及びトラメチニブ（5又は20nM）の単独及び併用下でA375細胞株を24、48時間培養した。

実験2：ダブラフェニブ（0、10又は100nM）及びトラメチニブ（5nM）の単独及び併用下でA375細胞株を24、48、72時間培養した。

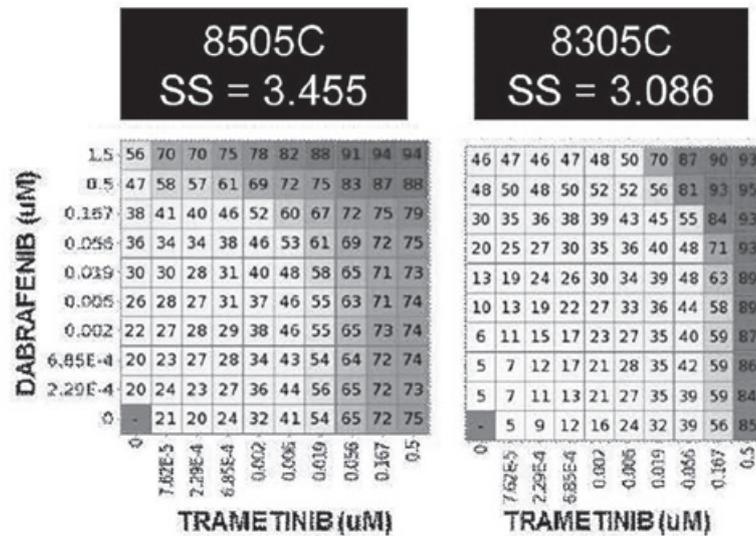
ウエスタンブロット法により各分子のタンパクレベルを測定した。

5) 固形腫瘍に対する作用

① BRAF V600E 遺伝子変異陽性ヒト甲状腺未分化癌由来細胞株に対する抗腫瘍効果 (in vitro)<sup>33)</sup>

BRAF V600E 遺伝子変異を有するヒト甲状腺未分化癌由来8505C及び8305C細胞株を用いて抗腫瘍効果を検討したところ、ダブラフェニブ及びトラメチニブはいずれも単独で8505C及び8305C細胞株に対して増殖抑制作用を示した。ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用時にはより強い増殖抑制作用が認められた。

BRAF V600E 遺伝子変異陽性ヒト甲状腺未分化癌由来8505C及び8305Cに対するダブラフェニブ及びトラメチニブの増殖抑制作用 (併用効果)

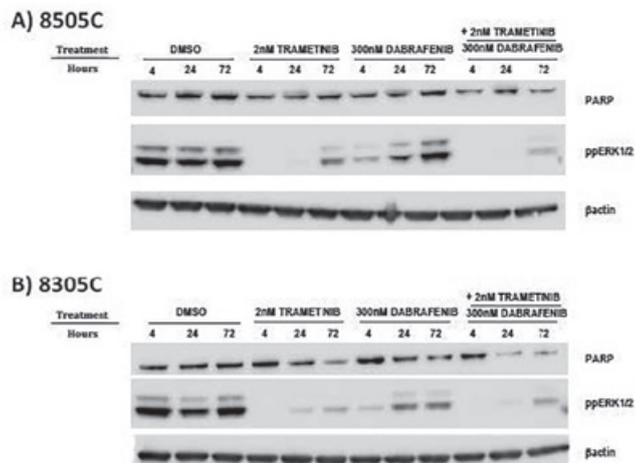


方法：8505C及び8305C細胞株に各濃度のダブラフェニブ及びトラメチニブを添加し、添加直後 (Day 0) 及び144時間培養後に、CellTiter-Glo アッセイにより生細胞数を計測した。Day 0での生細胞数との比較で調整後、溶媒 (DMSO) 群を比較対照とした。

② *BRAF* V600E遺伝子変異陽性ヒト甲状腺未分化癌由来細胞株におけるMAPK経路分子発現及びアポトーシスに及ぼす影響 (*in vitro*)<sup>33)</sup>

ダブラフェニブ及びトラメチニブは、いずれも単独で8505C及び8305C細胞株に対して、MAPK経路のERKのリン酸化を抑制した。ダブラフェニブ及びトラメチニブの併用時には、より持続的なリン酸化抑制作用が認められた。特に8305C細胞株に対しては、併用によりアポトーシス誘導の指標である完全長PARPの減少がみられた。

*BRAF* V600E遺伝子変異陽性ヒト甲状腺未分化癌由来8505C及び8305C細胞株に対するダブラフェニブ及びトラメチニブのMAPK経路分子発現及びアポトーシスに及ぼす影響



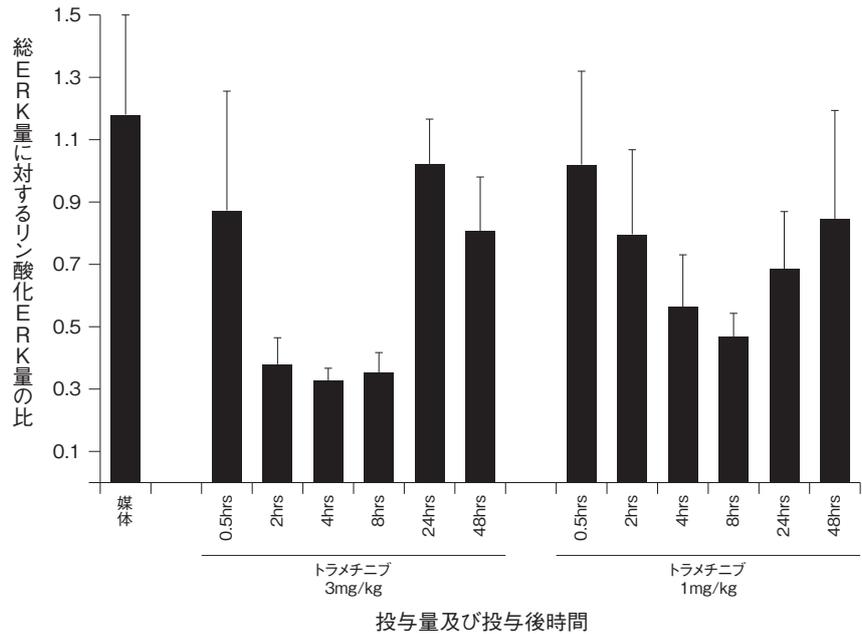
方法：ダブラフェニブ（300nM）及びトラメチニブ（2nM）の単独及び併用において8505C及び8305C細胞株を4、24、72時間培養した。ウェスタンブロット法によりリン酸化ERK及びPARPのタンパクレベルを測定した。

(3) 作用発現時間・  
持続時間

ERKリン酸化阻害作用（単回経口投与による作用持続時間）（マウス）<sup>34)</sup>

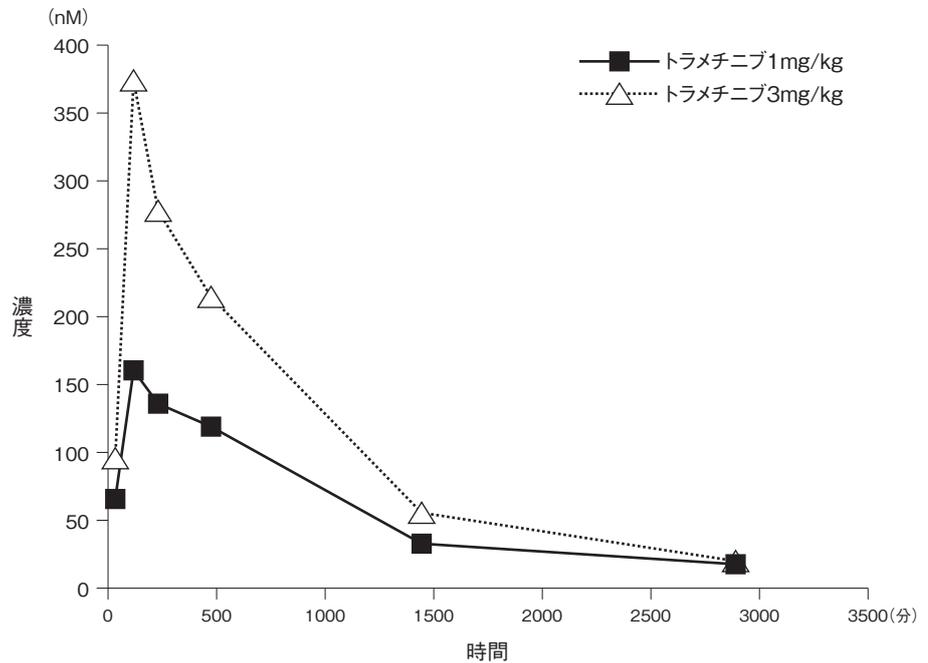
トラメチニブ1mg/kgの経口投与では投与4時間後から腫瘍組織においてERKリン酸化阻害作用を示し、阻害作用は8時間後まで持続し、24時間後では作用が減弱する傾向がみられた。3mg/kgでは投与2時間後からERKリン酸化阻害作用がみられ、阻害作用は8時間後まで持続し、血中未変化体濃度は100nMを超えていた。また、作用がみられなかった24時間後では100nMを下回った。

BRAF V600E変異陽性のヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおけるERKリン酸化阻害作用



平均値±標準偏差 (n=4)  
媒体：0.5% HPMC-0.1% Tween 80溶液

BRAF V600E変異陽性のヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおける単回投与後の血中トラメチニブ濃度推移



平均値 (n=4)

方法：BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株の懸濁液を雌無胸腺ヌードマウス (CD1 $nu/nu$ ) の皮下に移植し、腫瘍を1~4週間増殖 (腫瘍塊の体積は120~450mm<sup>3</sup>) させた後、トラメチニブ (1又は3mg/kg) を単回経口投与した。投与0.5、2、4、8、24又は48時間後に腫瘍組織を採取し、ERK及びリン酸化ERK量をウエスタンブロット法により測定し、総ERK量に対するリン酸化ERK量の比を算出した。また、腫瘍組織採取時に採血し、LC-MS/MS法により血中トラメチニブ濃度を測定した。

## VII. 薬物動態に関する項目

### VII-1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な 血中濃度

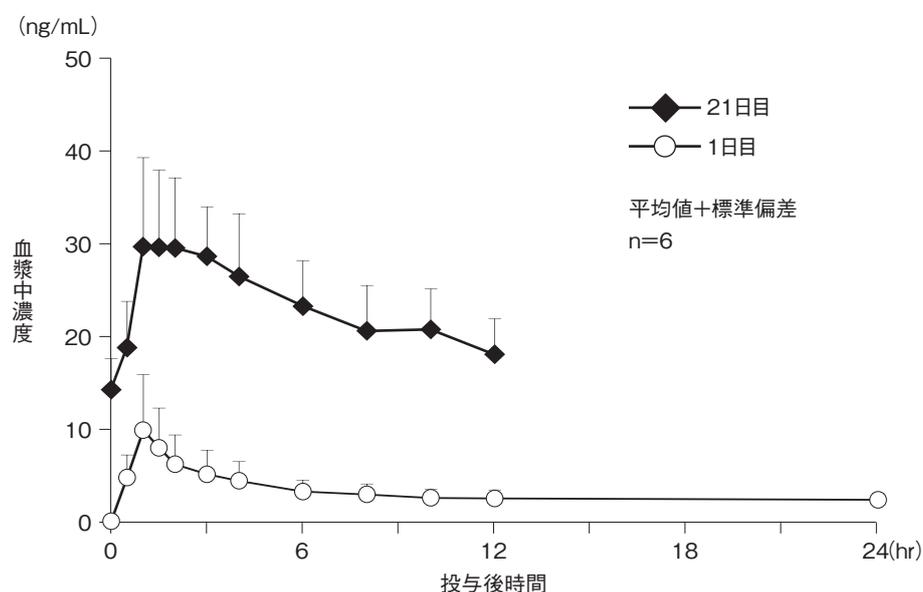
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認 された血中濃度

##### 1) 国内第I/II相臨床試験 (MEK116885 試験)<sup>6)</sup>

日本人固形癌患者6例に、ダブラフェニブ150mgの1日2回併用下でトラメチニブ2mgを1日1回空腹時に反復経口投与した時、トラメチニブの血漿中濃度は投与後1時間で最高濃度に達した。血漿中トラメチ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。

日本人固形癌患者にトラメチニブ2mg1日1回及びダブラフェニブ150mg1日2回を単回及び反復経口投与したときの血漿中トラメチニブ濃度推移



日本人固形癌患者にトラメチニブ2mg1日1回及びダブラフェニブ150mg1日2回を単回及び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

	例数 (n)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sup>#1</sup> (ng·hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
1日目	6	7.82 (112)	0.97 (0.9-23.8)	376 <sup>#2</sup> (23.1)	82.9 <sup>#2</sup> (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 (範囲)

#1: 1日目はAUC<sub>inf</sub>、21日目はAUC<sub>0-24h</sub>

#2: n=5

## 2) 海外第 I / II 相臨床試験 (BRF113220 試験、外国人のデータ)<sup>35)</sup>

BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者110例にダブラフェニブ75~150mg1日2回単剤又はダブラフェニブ75~150mg1日2回及びトラメチニブ2mg1日1回を反復投与した。

ダブラフェニブ150mg1日2回とトラメチニブ2mg1日1回の併用投与において、トラメチニブのAUC<sub>tau</sub> (投与間隔である24時間までのAUC) の21日目/1日目比は7.2であり、トラメチニブの蓄積が認められた。

トラメチニブの薬物動態パラメータは、併用したダブラフェニブの用量が75mg1日2回の場合と150mg1日2回の場合で同程度であった。また、本試験で得られたダブラフェニブとトラメチニブを併用投与したときのトラメチニブの薬物動態パラメータは、他の臨床試験で得られたトラメチニブ単剤投与時の結果と同様であった。

### ダブラフェニブとトラメチニブを併用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

ダブラフェニブ用量		75mg1日2回	150mg1日2回
トラメチニブ用量		2mg1日1回	2mg1日1回
1日目	n	15	14
	Tmax (hr)	2.00(1.00-3.00)	1.50(1.00-8.00)
	Cmax (ng/mL)	6.8(74.9)	6.6(85.7)
	AUC <sub>tau</sub> (ng・hr/mL)	53.4(57.8)	50.7(46.8)
21日目	n	14	13
	Tmax (hr)	2.00(1.00-4.00)	2.00(1.50-3.98)
	Cmax (ng/mL)	24.1(30.2)	22.6(24.8)
	AUC <sub>tau</sub> (ng・hr/mL)	366(32.3)	356(19.3)
	C <sub>trough</sub> (ng/mL)	11.2(34.3)	10.9(22.6)
21日目/1日目比	AUC <sub>tau</sub>	6.5(34.4)	7.2(42.8)

幾何平均値 (変動係数%)、Tmaxは中央値 (範囲)

## 3) 海外第 III 相臨床試験 (MEK115306 試験、外国人のデータ)<sup>9)</sup>

BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者203例に本剤2mg1日1回及びダブラフェニブ150mg1日2回を反復投与した。

本剤及びダブラフェニブ併用療法群での血漿中トラメチニブの投与前濃度の中央値は約10ng/mLであり、8、16及び24週を通しておおむね一定であった。

### 悪性黒色腫患者にトラメチニブ2mg1日1回及びダブラフェニブ150mg1日2回を反復投与したときの血漿中トラメチニブ濃度

来院時期	採血時	中央値(ng/mL) [n]
8週	0時間 (投与前)	9.5[176]
8週	1~3時間	19.0[176]
8週	4~6時間	16.8[174]
16週	投与前 <sup>a</sup>	10.1[179]
24週	投与前 <sup>a</sup>	10.3[157]

a: 一部の検体は投与後の採血

#### 4) 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (F2301試験)<sup>14)</sup>

BRAF V600E/K変異を有する再発ハイリスクの悪性黒色腫の術後患者において、ダブラフェニブ150mgを1日2回とトラメチニブ2mgを1日1回併用投与した場合の血漿中濃度を測定した。

投与開始後1、3、6、9及び12カ月のトラメチニブの投与前濃度の中央値は、8.77～17.8ng/mLであった。

悪性黒色腫の術後患者にダブラフェニブ150mg1日2回及びトラメチニブ2mg1日1回を併用で反復経口投与したときのトラメチニブの血漿中濃度

投与開始後時点	時間	例数(n)	濃度 (ng/mL) <sup>a)</sup>
1ヵ月	投与前	7	17.8(9.07-29.0)
3ヵ月	投与前	4	11.9(7.24-16.2)
6ヵ月	投与前	7	9.31(7.23-17.7)
9ヵ月	投与前	15	10.4(0.00-24.6)
12ヵ月	投与前	18	8.77(0.00-18.1)

a) 中央値 (最小値-最大値)

#### 5) 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (E2201試験)<sup>16-18)</sup>

BRAF V600E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患者において、ダブラフェニブ150mgを1日2回とトラメチニブ2mgを1日1回併用投与(コホートB: 組み入れ例数59例、日本人1例含む)したとき、3週時におけるトラメチニブの血漿中濃度の中央値(最小値-最大値)は、投与前で12.9(9-25) ng/mL、投与後1～3時間で24.6(11-42) ng/mLであった。

非小細胞肺癌患者にダブラフェニブ150mgを1日2回及びトラメチニブ2mgを1日1回反復経口投与した時のトラメチニブの血漿中濃度 (ng/mL)

時点	時間	ダブラフェニブ+トラメチニブ (コホートB)	
		中央値(n)	最小値-最大値
3週	投与前	12.9(26)	9-25
	投与後1～3時間	24.6(37)	11-42
6週	投与前	10.6(4)	9-28
	投与後	20.8(34)	5-50
12週	投与前	11.2(3)	10-11
	投与後	19.1(32)	1-33
18週	投与前	12.9(3)	10-14
	投与後	18.1(32)	8-38

#### 6) 海外第Ⅲ相臨床試験 (MEK114267試験、外国人のデータ)<sup>12)</sup>

BRAF V600変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者205例にトラメチニブ2mgの1日1回反復経口投与したときの血漿中トラメチニブ濃度(平均値±標準偏差)はサイクル2、5及び8の各投与開始前で各々14.5±4.63、13.3±3.62及び13.2±4.30 ng/mLであった。

(3) 中毒域

該当資料なし

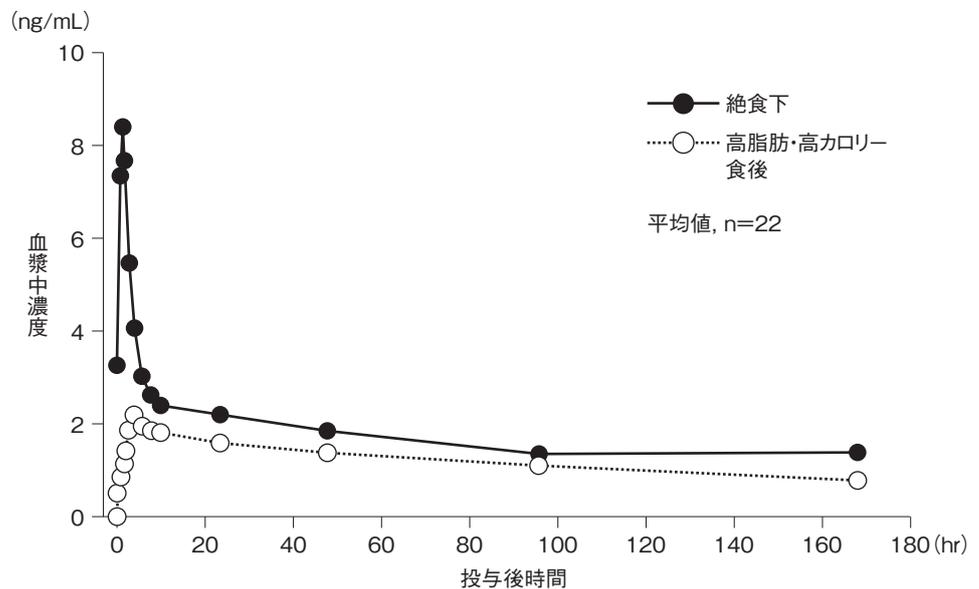
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響  
(錠)

MEK113709試験 (外国人のデータ)<sup>36)</sup>

外国人固形癌患者24例にトラメチニブ2mgを絶食下 (投与前10時間以上絶食) または高脂肪・高カロリー食 (1000カロリー相当) 摂食後 (食後5分以内) に単回経口投与し、薬物動態に対する食事の影響を評価した(クロスオーバー法)。高脂肪・高カロリー食摂食後に単回経口投与した時の血漿中トラメチニブのAUC及びCmaxは絶食下に比べて、それぞれ約10及び70%低下した。

外国人固形癌患者にトラメチニブ2mgを絶食下または高脂肪・高カロリー食摂食後に単回投与したときの血漿中トラメチニブ濃度推移



外国人固形癌患者にトラメチニブ2mgを絶食下または高脂肪・高カロリー食摂食後に単回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

	例数 (n)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-last</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)
絶食下	22	1.5 (1.0-4.0)	127 (26.5)	260 (32.1)	9.1 (57.8)
高脂肪・高カロリー食後	22	4.03 (1.0-23.7)	151 (24.3)	193 (30.7)	2.7 (47.1)
絶食下に対する高脂肪食後の幾何平均比 (90%CI)	-	-	-	0.759 (0.697-0.828)	0.301 (0.243-0.371)

幾何平均値 (変動係数%)、Tmaxは中央値 (範囲)

注)本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈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

〈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

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

## 2)併用薬の影響

### ダブラフェニブ (BRF113220試験、外国人のデータ)<sup>35)</sup>

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の血漿中ダブラフェニブのC<sub>max</sub>は約16%、AUCは約23%増加した。また、母集団薬物動態を解析した結果、ダブラフェニブの併用により、トラメチニブのバイオアベイラビリティがわずかに(AUCとして12%相当)低下した。

## VII-2. 薬物速度論的

### パラメータ

#### (1)解析方法

ノンコンパートメントモデル (台形法)

#### (2)吸収速度定数

該当資料なし

#### (3)消失速度定数

該当資料なし

#### (4)クリアランス

##### MEK115064試験 (外国人のデータ)<sup>37)</sup>

外国人固形癌患者4例に<sup>14</sup>C]トラメチニブ5 $\mu$ gを単回静脈内投与したときの血漿クリアランスは3.21L/hr (肝血流量の約1%)であった。

#### (5)分布容積

##### MEK115064試験 (外国人のデータ)<sup>37)</sup>

外国人固形癌患者4例に<sup>14</sup>C]トラメチニブ5 $\mu$ gを単回静脈内投与したときの分布容積は1060Lであった。

#### (6)その他

特になし

## VII-3. 母集団 (ポピュレーション)解析

### (1)解析方法

2相性の1次吸収を伴う2-コンパートメントモデル

### (2)パラメータ 変動要因

#### 1)成人悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験の併合解析 (外国人のデータ)<sup>38)</sup>

外国人悪性腫瘍患者493例 [トラメチニブ単剤の第I相臨床試験 (MEK111054試験) 及び*BRAF* V600変異を有する悪性黒色腫患者での第II及びIII相臨床試験 (MEK113583試験及びMEK114267試験)] の血漿中濃度データ (n=3120) を用いて母集団薬物動態解析を実施した。

・性別及び体重

性別及び体重はトラメチニブの経口クリアランス（CL/F）に対する有意な共変量であった。体重が中央値の場合のCL/Fは、男性患者の方が女性患者よりも26%高く（それぞれ6.19及び4.91L/hr）、体重が最低値又は最高値のCL/Fのおおむね15%以内であった。このことから、性別及び体重がトラメチニブの薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられた。

・肝機能障害及び腎機能障害

軽度及び中等度の腎機能低下、軽度の肝機能低下はトラメチニブのCL/Fに対して有意な影響を及ぼさなかった。

**2)小児悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験の併合解析（日本人、外国人のデータ）**

成人患者の母集団薬物動態モデルを基に、トラメチニブ（単剤又はダブラフェニブとの併用）が投与された18歳未満の小児患者計244例（X2101試験及びG2201試験）から得られた血漿中薬物濃度データ（n=1943）を用い、小児の母集団薬物動態解析を実施した。その結果、体重が臨床的に重要で統計学的に有意な共変量であり、年齢は臨床上及び統計学上有意な共変量ではなくトラメチニブの曝露量に影響しないと判明した。

また、トラメチニブの製剤（錠、ドライシロップ）は、G2201試験において製剤間で同程度の曝露量を示したことから、臨床的に重要でない共変量と考えられた。

A2102試験、X2101試験及びG2201試験の各試験では体重及び年齢の2つの区分を用いて用法・用量を定めていたが、小児の母集団薬物動態解析より体重のみに基づいて小児における用法・用量を設定することとした。

**VII-4. 吸収**

**絶対的バイオアベイラビリティ**

**〈錠〉**

**MEK115064試験（外国人のデータ）<sup>37)</sup>**

外国人固形腫瘍患者4例にトラメチニブ2mgを単回経口投与及び<sup>14</sup>Cトラメチニブ5 $\mu$ gを単回静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約72.3%であった。

吸収部位、吸収率、腸管循環：該当資料なし

**〈小児用ドライシロップ〉**

小児用ドライシロップについて絶対的バイオアベイラビリティを評価する試験は実施していない。既承認製剤（錠）に対する相対的バイオアベイラビリティ（ドライシロップでAUC<sub>inf</sub>が11.6%増加）を考慮すると、ドライシロップの絶対的バイオアベイラビリティは81%と推定された。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は以下のとおりである。

〈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

〈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

本剤の承認されている用法及び用量は「V-3. 用法及び用量」を参照すること。

## VII-5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ

雄の有色ラットに $[^{14}\text{C}]$ トラメチニブ $1\text{mg}/\text{kg}$ を単回経口投与したときの組織内分布について定量的全身オートラジオグラフィーを用いて検討したところ、投与2～8時間後までの脳内薬物関連物質濃度は $16.4\sim 31.7\text{ng eq.}/\text{g}$ であったことから、わずかに脳内へ移行すると考えられた。

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

**血球移行率 (B/P比) (*in vitro*のデータ)<sup>39)</sup>**

トラメチニブを1、10及び $50\text{ng}/\text{mL}$ の濃度で健康成人の血液に添加したときの血球移行率は、各々83、82及び48%であった。

<参考>動物データ

雄の有色ラットに $[^{14}\text{C}]$ トラメチニブ $1\text{mg}/\text{kg}$ を単回経口投与したとき、薬物関連物質は広く組織に分布し、ほとんどの組織で薬物関連物質濃度が投与2又は4時間後に最も高く、おおむね血液中よりも高かった。消化管を除き、投与2又は4時間後の腎臓、肝臓、腎皮質、副腎皮質、ハーダー腺、膵臓及び唾液腺中濃度は $1000\text{ng eq.}/\text{g}$ 以上と高く、脳内では低かった。その後、いずれの組織においても緩やかに消失し、投与35日後にはメラニン含有組織（脈絡叢、ぶどう膜、有色皮膚及び髄膜）を含むすべての組織で定量下限 ( $11.0\text{ng eq.}/\text{g}$ ) 未満であった。

### (6) 血漿蛋白結合率

***In vitro*のデータ<sup>39、40)</sup>**

トラメチニブのヒト血漿蛋白結合率は96.3～98.6%であり、血液/血漿中濃度比は約3であった。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位

主として肝臓

2) 代謝経路

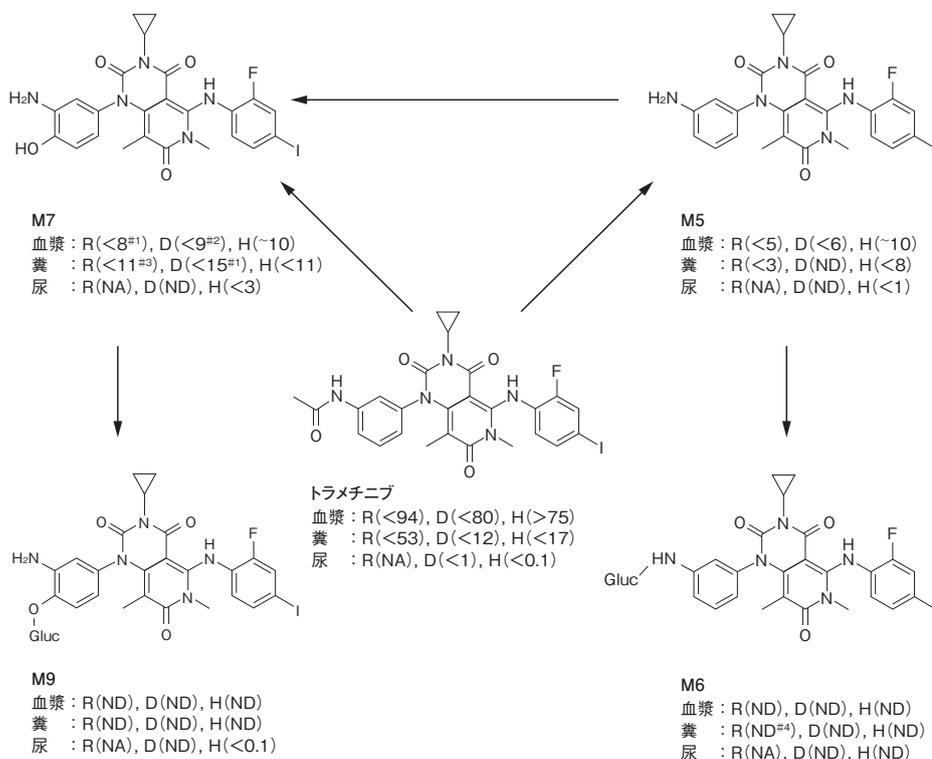
① *In vitro* のデータ<sup>41, 42)</sup>

トラメチニブは主にカルボキシエステラーゼにより脱アセチル化され、わずかにCYP3A4でも代謝された。

② 外国人のデータ<sup>43)</sup>

外国人固形癌患者2例に<sup>14</sup>C]トラメチニブ（溶液）2mgを単回経口投与した時の血漿中には、未変化体が検出され（血漿中放射能の約50%以下）、代謝物として脱アセチル体、脱アセチル体の酸化体及び脱アセチル体のグルクロン酸抱合体が検出された。

推定代謝経路



R = ラット、D = イヌ、H = ヒト

ND = 検出されず

NA = 該当せず（ラットは尿排泄が少なかったため測定せず）

( ) = 血漿：血漿中薬物関連物質に対する割合(%)（ラット及びイヌ：単回投与、ヒト：反復投与）  
 糞及び尿：投与量に対する割合(%)（ラット、イヌ及びヒト：単回投与）

#1 = M12及びM13と共溶出

#2 = M12と共溶出

#3 = M13及びM17と共溶出

#4 = 糞中では検出されなかったが、BDCラットの胆汁中からはM4及びM18と共溶出された

(2) 代謝に関与する  
酵素(CYP等)の  
分子種、寄与率

1) 代謝酵素阻害作用 (*in vitro*)<sup>44)</sup>

ヒト肝ミクロソームにトラメチニブ (0.01~10 $\mu$ M) を添加し、37 $^{\circ}$ Cで最長10分間インキュベートしたときのCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4の活性に対する阻害作用及び代謝依存的な阻害作用について検討した。トラメチニブはCYP2C8、2C9及び2C19を阻害し、IC<sub>50</sub>はそれぞれ0.34、4.1及び5.0 $\mu$ Mであった。いずれのCYPにおいても、代謝依存的な阻害はみられなかった。一方、トラメチニブはCYP1A2、2A6、2B6、2D6及び3A4を阻害しなかった。

2) 代謝酵素誘導作用 (*in vitro*)<sup>45)</sup>

ヒト肝細胞にトラメチニブ (0.01~10 $\mu$ M) を添加し、2日間インキュベートしたときのCYP1A2、2B6及び3A4のmRNA量についてqRT-PCR (Taq Man<sup>TM</sup>) 法を用いて検討した。オメプラゾール、フェニトイン及びリファンピシン (それぞれCYP1A2、2B6及び3A4の陽性対照) によるmRNA増加量を100%としたとき、トラメチニブによるCYP3A4のmRNA増加量はリファンピシンの増加量に対し69%であり、EC<sub>50</sub>は1.7 $\mu$ Mであった。トラメチニブ10 $\mu$ Mで、CYP2B6のmRNA増加量はフェニトインの増加量に対し75%であり、反応がプラトーにならなかったため、EC<sub>50</sub>は算出できなかった。一方、CYP1A2のmRNA量には影響を及ぼさなかった。

トラメチニブはCYP3A4及びCYP2B6を誘導する可能性が考えられた。なお、CYP1A2は誘導しないと考えられた。

(3) 初回通過効果の  
有無及びその割  
合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の  
有無及び活性比、  
存在比率

*In vitro*のデータ

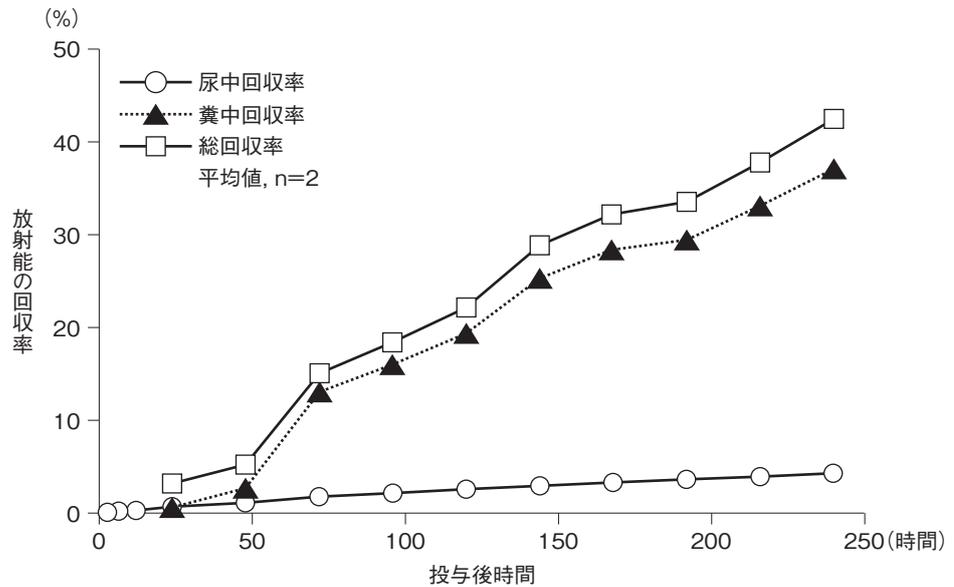
ヒトでの主な血漿中代謝物はM5 (脱アセチル体) 及びM7 (M5の酸化体) である。M5のU-MEK1の活性化 (キナーゼ活性の発現) に対する阻害作用、P-MEK1活性 (ERKをリン酸化する活性) に対する阻害作用、BRAF V600E変異陽性のヒト悪性黒色腫由来SK-MEL-28細胞株におけるERKリン酸化阻害作用及び増殖抑制作用は、未変化体と同程度であった。また、M7のP-MEK1活性に対する阻害作用のIC<sub>50</sub>は73nMであり、阻害活性は未変化体 (IC<sub>50</sub>=7.0nM) の約1/10と弱かった。

VII-7. 排泄

MEK113708試験 (外国人のデータ)<sup>43)</sup>

外国人固形癌患者2例に[<sup>14</sup>C]トラメチニブ (溶液) 2mgを単回経口投与し、尿糞中の排泄率を検討した。主排泄経路は糞中であり、放射能の糞中回収率は投与放射能の35.0%以上 (総回収量の81%以上) であった。一方、放射能の尿中回収率は投与放射能の9.0%以下 (総回収量の19%以下) であった。放射能回収率は投与10日後までで50%未満であった。

[<sup>14</sup>C]トラメチニブ（溶液）2mgを単回経口投与したときの[<sup>14</sup>C]トラメチニブの回収率



VII-8. トランスポーターに関する情報

1) トランスポーターによる輸送 (*in vitro*)<sup>46)</sup>

トラメチニブはP-糖蛋白質(Pgp)及びヒトbile salt export pump(BSEP)の基質であったが、ヒトbreast cancer resistance protein (BCRP)、ヒトmultidrug resistance associated protein (MRP) 2、multidrug and toxin extrusion (MATE) 1の基質ではなかった。

2) トランスポーター阻害作用 (*in vitro*)<sup>47)</sup>

トラメチニブはPgp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びMATE1を阻害した (IC<sub>50</sub>:それぞれ5.5、1.1、1.3、0.94、1.34、2.58及び0.0609 μM)。また、OCT2では30 μmol/Lで44%阻害した。BSEP及びMRP2に対する阻害はみられなかった。

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

1) 肝機能障害患者での薬物動態

外国人の肝機能\*の異なる患者に本剤を1日1回反復経口投与した時の血漿中薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

外国人の肝機能の異なる患者に本剤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 <sub>0-24h</sub> (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**	13.00、14.10	212.41、248.47
	1	2	14.60	320.50
重度	2	1**	7.57、12.00	114.79、165.57
	1	1.5**	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

\*: NCI分類

\*\* : 本剤の承認用法・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。

## 2) 小児での薬物動態

### ①X2101試験 (外国人のデータ)

1歳以上18歳未満の*BRAF* V600遺伝子変異を有する再発又は難治性WHO grade 1又は2の神経膠腫、又はランゲルハンス細胞組織球症の患者を対象としたX2101試験(パートD)において、6歳未満(6例)にはダブラフェニブ5.25mg/kg/日(1日2回) / ترامチニブ0.032 mg/kg/日(1日1回)併用療法、6~11歳にはダブラフェニブ5.25mg/kg/日(1日2回) / ترامチニブ0.025mg/kg/日(1日1回)併用療法、12~17歳にはダブラフェニブ4.5mg/kg/日(1日2回) / ترامチニブ0.025 mg/kg/日(1日1回)併用療法を、28日間1サイクルとして反復投与したときの第1サイクル第15日目の定常状態における ترامチニブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

小児癌患者にダブラフェニブと ترامチニブを併用で反復経口投与したときの ترامチニブの薬物動態パラメータ (X2101試験、パートD)

年齢区分*1	投与量 (mg/kg)	例数	Cmax (ng/mL)	tmax*2 (h)	AUC <sub>tau</sub> (ng·h/mL)
2歳以上 6歳未満	0.032	5	25.9 (35.8)	1.00 (1.00, 1.00)	228 (33.1)
6歳以上 12歳未満	0.025	11	22.2 (35.3)	1.00 (1.00, 2.00)	299 (24.3)
12歳以上	0.025	10	17.8 (39.2)	2.00 (1.00, 4.00)	273 (33.2)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

\*1: 2歳未満の患者は組み入れられなかった

\*2: 中央値 (最小値, 最大値)

### ②母集団薬物動態解析

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、 ترامチニブのCmax (ng/mL) 及びAUC<sub>0-24h</sub> (ng·hr/mL) の中央値は、①15.3及び256.4、②19.8及び345.1並びに③21.1及び381.5と推定された。

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未満に0.038mg/kg、②17kg以上26kg未満に0.038mg/kg、③26kg以上38kg未満に0.032mg/kg、④38kg以上51kg未満に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、 ترامチニブのCmax (ng/mL) 及びAUC<sub>0-24h</sub> (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並びに⑤26.0及び399.8と推定された。

## VII-11. その他

特になし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### VIII-1. 警告内容とその理由

#### 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。

#### (解説)

本剤の投与は、患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、緊急時に十分対応できる医療施設で、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される症例にのみ投与を行う必要があることから設定した。また、本剤の投与にあたっては、患者又はその家族に対し有効性及び危険性について十分に説明し、同意を得てから投与を開始するよう記載した。

### VIII-2. 禁忌内容とその理由

#### 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

#### (解説)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。本剤の投与に際しては問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴が判明した場合には、投与しないよう記載した。

### VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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、11.1.1参照]
- 8.2 網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、網膜剥離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。
- 8.3 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、11.1.2参照]
- 8.4 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こと。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こと。[7.3参照]
- 8.5 横紋筋融解症があらわれることがあるので、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すること。[11.1.4参照]

(解説)

- 8.1 臨床試験において、心障害（心不全、左室機能不全、駆出率減少等）が認められたことから、投与開始前に患者の心機能を確認するよう設定した。また、投与中は適宜心エコー等の心機能検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うよう設定した。（「Ⅷ-6. (1)合併症・既往歴等のある患者」及び「Ⅷ-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.2 臨床試験において、網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離、網膜剥離等の重篤な眼障害が認められた。投与中は定期的に眼科検査を行い、視野の変化、視力の低下等の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必要があることから設定した。
- 8.3 臨床試験において、肝酵素上昇を伴う肝機能障害が認められたことから、投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を確認するよう設定した。（「Ⅷ-6. (3)肝機能障害患者」及び「Ⅷ-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.4 臨床試験において、発熱が高頻度に認められた。発熱が認められた患者の約半数で投与開始1ヵ月以内に初回の発熱が認められた。重度の脱水、低血圧を伴う場合もあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬や解熱剤を投与するなど適切な処置を行うよう設定した。
- 8.5 臨床試験において、横紋筋融解症が報告されている。これを踏まえ、本剤投与中は筋肉痛、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するよう設定した。（「Ⅷ-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

**Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**(1) 合併症・既往歴等のある患者**

**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. 1、11. 1. 1参照]

(解説)

臨床試験において、心障害（心不全、左室機能不全、駆出率減少等）が認められている。心疾患又はその既往歴のある患者では症状が悪化する可能性があるため、十分注意する必要があることから設定した。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

**(2) 腎機能障害患者**

設定されていない

**(3) 肝機能障害患者**

**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. 3、11. 1. 2、16. 6. 1参照]

(解説)

本剤の主な消失経路は肝臓での代謝と胆汁排泄である。また、本剤の臨床試験には軽度肝機能障害患者（総ビリルビン値 $\leq$ 正常値上限 $\times 1.5$ ）しか含まれておらず、中等度及び重度肝機能障害患者における成績は得られていない。これらの患者では、本剤の曝露量が増加する可能性があり、十分注意する必要があることから設定した。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ-8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

(4) 生殖能  
を有する者

**9.4 生殖能を有する者**

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]

(解説)

動物実験において母動物及び胎児毒性が認められていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与はしないことが望ましく、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必要があることから設定した。妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後、目安として少なくとも4ヵ月間〔トラメチニブが体内からはほぼ消失すると考えられる消失半減期 ( $T_{1/2}$ ) の最大値 (523時間) の5倍〕は適切な避妊を行うよう指導すること。(「Ⅷ-6. (5)妊婦」及び「Ⅸ-2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照)

(5) 妊婦

**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が望ましい。本剤を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すること。動物実験では、ラットにおいて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) 以上の群でみられ、ウサギにおいて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0.077/0.0385mg/kg/日 (臨床曝露量 (AUC) の約0.1倍) 以上の群で認められている。[9.4参照]

(解説)

ラットの胚・胎児発生に関する試験では、0.062/0.016mg/kg/日 (初回/2回目以降の投与量；臨床曝露量 (AUC) の約0.2倍) 以上の群で母動物の体重増加量の低値、0.094/0.031mg/kg/日 (臨床曝露量 (AUC) の約0.3倍) 以上の群で胎児体重の低値、0.375/0.125mg/kg/日群で着床後胚死亡率の高値傾向が認められた。ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、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、0.308/0.154mg/kg/日群で流産 (20例中1例) が認められた。また、0.077/0.0385mg/kg/日以上群で、胎児体重の低値及び骨格異常 (中手骨、頭頂骨、舌骨の不完全骨化等) の発現頻度の増加が認められた。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与はしないことが望ましい。

また、本剤を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する必要があることから記載した。(「Ⅸ-2. (5)生殖発生毒性試験」及び「Ⅷ-6. (4)生殖能を有する患者」の項参照)

(6) 授乳婦

**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。

(解説)

乳汁移行を検討する臨床試験は実施しておらず、授乳中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈悪性黒色腫、非小細胞肺癌、有毛細胞白血病〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

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ない。[5.7、5.11参照]

(解説)

悪性黒色腫、非小細胞肺癌及び有毛細胞白血病の小児等に対する臨床試験での使用経験はない。固形腫瘍及び低悪性度神経膠腫の低出生体重児及び新生児に対する臨床試験での使用経験はない。なお、生後7～45日の幼若ラットを用いた毒性試験において、本剤の成人での臨床曝露量 (AUC) の約0.3倍に相当する0.0125/0.08mg/kg/日 (生後7～21日/22～45日の投与量) 以上の群で、雌雄で成長 (体重増加抑制等)、骨 (骨端肥厚/変性等)、雌生殖器 (卵巣黄体数減少、子宮粘膜上皮肥厚等)、リン恒常性 (血清リン高値、鈣質沈着)、眼球 (角膜変性等)、皮膚 (表皮肥厚等)、肝臓 (AST/ALT高値等) 等への影響が認められている。〔IX-2. (5)生殖発生毒性試験〕の項参照

(8) 高齢者

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。

(解説)

高齢者は一般に腎機能、肝機能等の生理機能が低下しているため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与する必要があることから設定した。

VIII-7. 相互作用

設定されていない

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

VIII-8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と  
初期症状

11. 1 重大な副作用<sup>注1)、注2)、注3)</sup>

11. 1. 1 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 (5.8%、4.7%) 等の重篤な心障害があらわれることがある。[8. 1、9. 1. 1参照]

11. 1. 2 肝機能障害

ALT (11.2%、4.3%)、AST (11.2%、5.2%) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8. 3、9. 3. 1参照]

11. 1. 3 間質性肺疾患 (0.1%、0.5%)

11. 1. 4 横紋筋融解症 (0.4%、頻度不明) [8. 5参照]

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 (0.1%、頻度不明)、脳卒中 (いずれも頻度不明) 等の脳血管障害があらわれることがある。

注1) 重大な副作用の発現頻度は、ダブラフェニブとの併用時、本剤単独投与時の順に記載した。

(解説)

重大な副作用及びその他の副作用は、本剤との関連性が疑われ、临床上重要と考えられる事象を臨床試験 (MEK115306試験、MEK116513試験、F2301試験、E2201試験、X2201試験及びG2201試験) における発現頻度に基づき記載した。これらの試験で認められていない副作用は頻度不明とした。

11. 1. 1 心障害

心不全、左室機能不全、駆出率減少等の心障害が報告されていることから、本剤投与開始前に患者の心機能を確認し、心疾患又はその既往歴のある患者では、症状が悪化するおそれがあるため、注意して投与すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査 (心エコー等) を行い、左室駆出率 (LVEF) の変動を含む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、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由〕及び〔Ⅷ-6. (1)合併症・既往歴のある患者〕の項参照)

11. 1. 2 肝機能障害

ALT、AST等の上昇を伴う肝機能障害が報告されていることから、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、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、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由〕及び〔Ⅷ-6. (3)肝機能障害患者〕の項参照)

11. 1. 3 間質性肺疾患

間質性肺疾患が報告されていることから、本剤投与中は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、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11. 1. 4 横紋筋融解症

横紋筋融解症が報告されていることから、本剤投与中は筋肉痛、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すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うよう記載した。〔Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由〕の項参照)

11. 1. 5 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症、肺塞栓症が報告されていることから、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、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. 6 脳血管障害

脳出血、脳卒中等の脳血管障害が報告されていることから、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、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。

## (2) その他の副作用

## 11.2 その他の副作用

ダブラフェニブとの併用時<sup>注2)</sup>

	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、爪囲炎	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、低リン血症、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、眼窩周囲浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下	網膜静脈閉塞
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	-	-
消化器	悪心、下痢、嘔吐	便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	膵炎	-
肝胆道系	-	ALP増加、 $\gamma$ -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	-	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、筋痙縮、血中CK増加	-	-
腎	-	-	腎炎、腎不全、尿細管間質性腎炎、急性腎障害	-
全身	発熱(49.6%)、疲労、悪寒	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、皮膚有棘細胞癌、アクトロルドン、新規の原発性悪性黒色腫、ケラトア坎トーマ、ポーエン病、過敏症	-

本剤単独投与時<sup>注3)</sup>

	10%以上	1%~10%未満	1%未満	頻度不明
感染症	—	毛包炎、爪囲炎、膿疱性皮膚疹	—	蜂巣炎
血液	—	貧血	—	—
代謝	—	—	脱水	—
眼	—	眼窩周囲浮腫、霧視	視力障害、視神経乳頭浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下	網膜静脈閉塞、網膜色素上皮剥離
心・血管	—	高血圧、リンパ浮腫、出血（鼻出血、歯肉出血等）	徐脈	心拍数減少、QT/QTc間隔延長
呼吸器	—	咳嗽、呼吸困難	—	—
消化器	下痢（33%）、悪心	嘔吐、便秘、腹痛、口内乾燥、口内炎	—	腭炎
肝胆道系	—	ALP増加	—	—
皮膚	発疹（56%）、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、脱毛症	そう痒症、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚亀裂、ひび・あかざれ	—	—
筋骨格系	—	血中CK増加	—	—
全身	疲労、末梢性浮腫	発熱、顔面浮腫、粘膜の炎症、無力症	—	—
その他	—	—	過敏症	—

注2) ダブラフェ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）に基づき記載した。

注3) 本剤単独投与時の副作用頻度は、海外臨床試験（MEK114267試験）に基づき記載した。

<ダブラフェニブとの併用時の副作用>

- 1) BRAF V600E/K変異を有する進行固形癌患者及び根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした国内第I/II相臨床試験（MEK116885試験、n=12）における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照
- 2) BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第III相臨床試験（MEK116513試験及びMEK115306試験、n=559）における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照
- 3) BRAF V600E/K変異を有する再発ハイリスクの悪性黒色腫の術後患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（F2301試験、n=435）における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照
- 4) 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を対象とした国際共同第II相臨床試験（E2201試験、n=93）における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照
- 5) BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の希少癌患者を対象とした国際共同第II相臨床試験（X2201試験、n=196）における副作用の種類別発現状況一覧  
別紙参照

- 6) 海外第I/II相臨床試験（小児X2101試験、n=48）における副作用の種類別発現状況一覧別紙参照
- 7) 国際共同第II相臨床試験（G2201試験、HGGコホートn=41及びLGGコホートn=73）における副作用の種類別発現状況一覧別紙参照

＜本剤単独投与時の副作用＞

- 1) 進行固形癌患者を対象とした国内第I相臨床試験（MEK114784試験、n=13）における副作用の種類別発現状況一覧（いずれかの投与群で2例以上に発現）別紙参照
- 2) BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第III相臨床試験（MEK114267試験、n=211）における副作用の種類別発現状況一覧別紙参照

**VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響**

設定されていない

**VIII-10. 過量投与**

設定されていない

〈参考〉

米国添付文書においては、過量投与に関して以下のように記載されている。

10 OVERDOSAGE

The highest doses of MEKINIST evaluated in clinical trials were 4 mg orally once daily and 10 mg administered orally once daily on 2 consecutive days followed by 3 mg once daily. In seven patients treated on one of these two schedules, there were two cases of RPEDs for an incidence of 28%.

Since trametinib is highly bound to plasma proteins, hemodialysis is likely to be ineffective in the treatment of overdose with MEKINIST.

米国添付文書(MEKINIST<sup>®</sup>(trametinib)tablets, for oral use, MEKINIST<sup>®</sup>(trametinib) for oral solution、2024年7月版)

**VIII-11. 適用上の注意**

**14. 適用上の注意**  
 〈小児用ドライシロップ〉

**14. 1 薬剤交付時の注意**

14. 1. 1 患者又は保護者等に対して具体的な調製方法、投与時の注意点等を指導すること。

**14. 2 薬剤調製時の注意**

14. 2. 1 容器のラベルに記載されている目印まで水を入れた後、静かに転倒混和してシロップ剤を調製すること。なお、調製後のシロップ剤はトラメチニブとして0.05mg/mLの溶液となる。

14. 2. 2 調製後のシロップ剤は、25℃以下で遮光保存し、凍結させないこと。調製後のシロップ剤は、使用の都度密栓し、調製日から35日以内に使用すること。調製から35日を経過した場合は、シロップ剤を廃棄すること。

## VIII-12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

### (2) 非臨床試験に基づく情報

(解説)

- 14. 1. 1 本剤を交付する際には、調製方法、投与時の注意点等を指導する必要があることから設定した。
- 14. 2. 1 本剤の調製方法及び調製後の濃度について記載した。
- 14. 2. 2 本剤の調製後の保存に関する注意事項を記載した。

設定されていない

## 15. その他の注意

### 15. 2 非臨床試験に基づく情報

- 15. 2. 1 ラットの0.016mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.2倍）以上の群で卵胞嚢胞の増加及び黄体数の減少がみられたことから、受胎能に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。
- 15. 2. 2 マウスの0.25mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約3倍）以上の群で心臓の病理組織学的変化を伴わない左室機能の低下並びに心拍数及び心重量の低値、ラットの1mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.5～0.8倍）群で血清リンの高値を伴う心筋の鉍質沈着及び壊死がみられた。
- 15. 2. 3 *In vitro* 3T3 NRU光毒性試験において、本剤は光毒性を有する可能性が示唆された。
- 15. 2. 4 幼若ラットの0.0125mg/kg/日/0.08mg/kg/日（生後7～21日の投与量/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、膈開口の遅延）、骨（大腿骨一次海綿骨壊死等）等への影響がみられた。

(解説)

- 15. 2. 1 ラット13週間投与試験の病理組織学的検査では、0.016mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.2倍）以上の群で卵胞嚢胞の増加及び黄体数の減少が認められた。（「IX-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）
- 15. 2. 2 心毒性に関するマウスを用いた21日間反復経口投与による検討試験では、0.25mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約3倍）以上の群で、左室機能（心拍出量、1回拍出量、駆出率、左室内腔面積変化率及び左室内径短縮率）の低下、心拍数及び心重量の低値が認められた。また、ラット2週間投与試験では、死亡発現用量である1mg/kg/日（臨床曝露量（AUC）の約0.5～0.8倍）以上の群で、血清リンの高値を伴う心筋の鉍質沈着及び壊死が認められた。（「IX-2. (7) その他の特殊毒性」の項参照）
- 15. 2. 3 *In vitro* 光毒性試験（3T3 NRU PT）で、陽性反応（PIF：6.5）がみられ、光毒性の可能性が示唆された。現在までの臨床試験における光線過敏症反応の発現頻度は低く、重篤な事象は認められていないことから、臨床使用により重篤な光線過敏症が発現するリスクは低いと考えられる。（「IX-2. (7) その他の特殊毒性」の項参照）
- 15. 2. 4 幼若ラットを用いた毒性試験において、本剤の成人での臨床曝露量の約0.3倍に相当する用量で、成長（体重減少及び骨長の短縮）、骨、リン酸ホメオスタシスの異常、眼、皮膚、肝臓、心臓及び膈（膈開口の遅延）への影響が毒性所見として認められたことから設定した。（「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### Ⅸ-1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

#### トラメチニブ単独

試験の種類	動物種、系統、性別(n/群)	投与方法	用量及び濃度	結果
中枢神経系に及ぼす影響	雄SD ラット (4)	経口	100mg/kg (単回)	体重増加の抑制、自発運動量の減少(投与2及び24時間後)、腹臥位(投与2及び3時間後)、眼瞼下垂(投与3、4及び24時間後)、下痢(投与4～24時間後)、立毛(投与24時間後)、散瞳(投与24時間後)
呼吸系に及ぼす影響	雄SD ラット (4)	経口	0.016、0.0625、0.125mg/kg (それぞれ0.125、0.5、1mg/m <sup>2</sup> 、 単回)	0.125mg/kg： 軽度で一過性の体温低下(最大0.8℃、 投与1時間後) 換気機能及び気道抵抗に対する影響なし
心血管系に及ぼす影響				
hERG アッセイ	hERG cDNA 導入 HEK293細胞 (5)	<i>in vitro</i>	0.0327、0.1091、0.3272、1.0908、 3.2724、10.9079μM (それぞれ20.1、67.1、201.4、 671.3、2013.9、6712.8ng/mL)	IC <sub>25</sub> 、IC <sub>50</sub> 、IC <sub>75</sub> ： 0.448、1.54、5.30μM (275.7、947.7、3261.7ng/mL)
ウサギ左心室 ウェッジ標本を用いた試験	雌ウサギ 左心室 ウェッジ標本 (4)	<i>in vitro</i>	0.3、1、10、30μM (それぞれ約180、620、6150、 18450ng/mL)	QT 間隔に影響なし 10、30 μM： 等尺性収縮力をそれぞれ16.3、64.8%低下 (いずれも有意差あり、t-検定) 30μM： Tp-e間隔を約26%短縮(有意差あり、t- 検定)
イヌにおける <i>in vivo</i> 試験 (非GLP試験)	雄ビーグル犬 (3)	静脈内	1mg/kg (20mg/m <sup>2</sup> )	心電図パラメータ、血圧及び心拍数に影響なし
イヌにおける <i>in vivo</i> 試験 (GLP試験)	雄ビーグル犬 (4)	経口	0.025、0.038、0.075mg/kg (それぞれ0.5、0.75、1.5mg/m <sup>2</sup> 、 単回)	動脈圧、心拍数、心電図パラメータ(波形異常、不整脈及び間隔)、体温に影響なし

#### ダブラフェニブ・トラメチニブ併用

試験の種類	試験系(n/群)	投与方法	濃度	結果
サイトカイン遊離に及ぼす影響 (併用効果)	ヒトPBMC (3)	<i>in vitro</i>	ダブラフェニブ及び3種類の代謝物並びにトラメチニブを種々の濃度で組み合わせる実施	PBMCからのサイトカイン遊離量を上昇させず 血漿中サイトカイン濃度を上昇させず
	ヒト全血 (10)	<i>in vitro</i>		

(3) その他の  
薬理試験

参考情報

試験の種類	試験系	投与方法	結果
各種受容体、 チャネル、酵素及び キナーゼに及ぼす 影響	各種受容体、 チャネル、酵素 及びキナーゼ	<i>in vitro</i>	23種類の各種受容体及びチャネル並び に7種類の各種酵素に及ぼす影響を検 討した結果、トラメチニブは10 $\mu$ Mで50% を超える阻害作用を示さなかった。 各種キナーゼ(43及び171種類のパネル) に及ぼす影響を検討した結果、トラメチ ニブは10 $\mu$ Mで50%を超える阻害作用を示 さなかった。
HUVECの増殖に 及ぼす影響	HUVEC	<i>in vitro</i>	増殖因子非存在下のHUVECの細胞 数に影響を及ぼさなかった(IC <sub>50</sub> = 10000nM)。

HUVEC: 正常ヒト臍帯静脈血管内皮細胞

区-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性  
試験

動物種 (性別、n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	概略の致死量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
単回漸増 ビーグル犬 (雌各1、雄各1)	経口	0.15, 3 (それぞれ試験 1, 16日) 0.5 (試験8日)	0.5~3	0.15mg/kg/日以上: 網状赤血球数及びヘモグロビン低値 0.5mg/kg/日以上: 白血球数・血清ALP・無機リン高値 3mg/kg/日以上: 活動性低下、脱水、軟/液状便、体重減少、出血/急性炎 症を伴う胃潰瘍/びらん又は小腸陰窩粘膜の壊死、胸 腺/パリエル板でリンパ組織萎縮/壊死、骨髓細胞密度 低下

(2) 反復投与毒性  
試験

短期反復投与毒性試験

動物種 (性別、n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	概略の致死量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
最長12日 ラット (雌各4、雄各4)	経口	1, 2, 3	雌 3 雄 2.5	1mg/kg/日以上: 浸出性皮膚病変、活動性低下、円背位、冷感、脱水、体 重減少、摂餌量低値、皮膚びらん/潰瘍及び浸出液、小 葉中心性肝細胞壊死/空胞化、門脈周囲肝細胞肥大/リ ンパ球浸潤、腎尿細管変性/鉍質沈着、心筋壊死/鉍質 沈着、大動脈鉍質沈着、軟骨下骨梗塞、胃底鉍質沈 着、腺胃/大腸粘膜上皮びらん/過形成、肺胞中隔鉍質 沈着、好中球数及び単球数の高値、血清AST及びALT の高値、リンパ球数及び網状赤血球数の低値、血清グル コース、コレステロール、トリグリセリド、総蛋白及びアルブミ ンの低値

(続く)

(続き)

動物種 (性別、n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	概略の致死量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
最長12日 ラット (雌各4、雄各4)	経口	1, 2, 3	雌 3 雄 2.5	<雌のみ> 卵胞嚢胞、乳腺上皮細胞空胞化/乳汁分泌亢進
				<雄のみ> 1mg/kg/日以上： 乳腺腺房上皮壊死(雄)

反復投与毒性試験

投与期間 動物種 (性別、n/群)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
26週間 CD-1マウス (雌各12、 雄各12)	経口	雄：0.1, 0.3, 1.0 雌：0.1, 0.3, 1.0/0.6	<0.1	$\geq 0.1\text{mg/kg/日}$ ： 体重低値/減少、アルブミン低値、結/盲/直腸炎症、びらん/潰瘍又は変性/壊死、皮膚潰瘍、脾臓髓外造血/リンパ球壊死、骨髄過形成、肝臓髓外造血/類洞内好中球数増加、下顎/腸間膜リンパ節形質細胞増加、胸腺萎縮 $\geq 0.3\text{mg/kg/日}$ ： 死亡、一般状態悪化、腹膜炎、下顎/腸間膜リンパ節リンパ球増加、脾臓腺房細胞萎縮 $1.0\text{mg/kg/日}$ ： 骨髄変性/壊死
				<雌のみ> $0.3\text{mg/kg/日}$ ： 下顎/腸間膜リンパ球壊死 $1.0/0.6\text{mg/kg/日}$ ： 前胃亜急性炎症
				<雄のみ> $\geq 0.1\text{mg/kg/日}$ ： 摂餌量低値、総白血球(主に好中球及び単球)・網状赤血球・血小板数の高値、血清クレアチニン高値、脾臓絶対・相対重量高値 $\geq 0.3\text{mg/kg/日}$ ： 腺胃変性/壊死 $1.0\text{mg/kg/日}$ ： 回腸絨毛萎縮、肝細胞単細胞壊死

(続く)

(続き)

投与期間 動物種 (性別、n/群)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
3週間 SDラット (雌各10、 雄各10)	経口	0.016, 0.031, 0.0625, 0.125	<0.016	<p>≧0.016mg/kg/日： 好中球/単球数の高値、AST/ALT高値、腺胃鉍質沈着、門脈周囲肝細胞空胞化</p> <p>≧0.0625mg/kg/日： 皮膚病変(痂皮等)、リン高値、カルシウム・リン積高値、アルブミン低値、皮膚表皮肥厚/びまん性潰瘍、下顎/頸部/腋窩リンパ節リンパ形質細胞密度増加</p> <p>&lt;雌のみ&gt; 0.016mg/kg/日： 白血球数高値 0.125mg/kg/日： 死亡、体重減少、赤血球系パラメータ低値、網状赤血球数・赤血球分布幅・好酸球数・好塩基球数・非染色性大型球数・血小板数の高値、尿蛋白高値、尿蛋白/クレアチニン比の高値、骨髓過形成、肝細胞壊死</p> <p>&lt;雄のみ&gt; 0.016mg/kg/日： 網状赤血球数・好酸球数の低値</p>
				<p>&lt;回復期&gt; 皮膚及び腺胃の病理組織学的変化は完全には消失しなかったが、全ての所見はいずれも回復又は回復傾向を示した。</p>
回復期 4週間				
13週間 SDラット (雌各12、 雄各12)	経口	雄：0.031, 0.0625, 0.125, 雌：0.016, 0.031, 0.0625	雄：<0.031 雌：<0.016	<p>≧0.016mg/kg/日： 皮膚病変(痂皮、赤色化等)、リン高値</p> <p>≧0.031mg/kg/日： 好中球/単球数の高値、リンパ球数低値、総蛋白・アルブミンの低値、骨髓過形成又は変性/壊死、肝細胞空胞化又は限局性/びまん性肝細胞壊死、リンパ節リンパ形質細胞過形成、皮膚表皮肥厚又はびらん/潰瘍、皮膚浸出液/痂皮、皮膚急性/亜急性炎症又は薄毛/脱毛、脾臓髓外造血、胃扁平上皮びらん/炎症/過形成</p> <p>≧0.0625mg/kg/日： 死亡、胃炎、体重増加抑制/減少、赤血球系パラメータ低値、ALT/AST高値、血清クレアチニン及びカリウム低値、副腎皮質肥大/過形成、腺胃鉍質沈着及び腺拡張</p> <p>&lt;雌のみ&gt; 0.016mg/kg/日： 卵巣絶対・相対重量低値、卵胞嚢胞増加、黄体数減少</p> <p>&lt;雄のみ&gt; 0.031mg/kg/日： 副腎絶対・相対重量高値 0.125mg/kg/日： 摂餌量低値、膝関節骨端板肥厚</p>
				<p>&lt;回復期&gt; 中用量群で観察された所見のうち、皮膚病変(痂皮及び赤色化)及び黄体数減少は回復傾向を示し、その他の所見は、病理組織学的検査で観察された所見も含め、いずれも回復性を示した。</p>
回復期 4週間				

(続く)

(続き)

投与期間 動物種 (性別、n/群)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見あるいは試験結果
3週間 ビーグル犬 雌各3、雄各3	経口	雄：0.025, 0.038, 0.075 雌：0.015, 0.020, 0.025	雄：<0.025 雌：0.025	<p>≥0.025mg/kg/日： 網状赤血球数の低値</p> <p>&lt;雌のみ&gt; 雌にのみ特有な所見は認められなかった。</p> <p>&lt;雄のみ&gt; 0.025mg/kg/日： 食欲不振、異常便(軟/粘液/液状/無便)、摂餌量低値、 赤血球系パラメータ低値、白血球・好中球・単球数の高 値、アルブミン低値 0.038mg/kg/日： 死亡、体重減少、盲腸・結腸付属リンパ節のリンパ球減少 を伴う消化管(舌、食道、胃、小腸又は大腸)のびらん・好 中球性炎症、脾臓赤脾・肝臓・頸部/下顎リンパ節類洞内 の好中球数増加、骨髓過形成、肝クッパー細胞活性化、 ALP・コレステロールの高値、骨髓過形成、脾臓赤脾髓類 洞内好中球数増加 0.075mg/kg/日： 総ビリルビン・トリグリセリドの高値、胆管過形成・ビリルビン 沈着、胸腺リンパ球減少</p>
				<p>&lt;回復期&gt; 高用量群で観察された赤血球系パラメータ、血清トリグリセ リド及びアルブミンの変化、網状赤血球数減少、中等度の 胸腺リンパ球減少を除き、上記所見はいずれも回復性又 は回復傾向を示した。 また、回復期に新たに血清ALT及びGLDHの増加が認 められた。</p>
13週間 ビーグル犬 (雌各4、雄各4)	経口	0.0075, 0.015, 0.03/0.023 0.023	0.023	<p>0.0075mg/kg/日： 赤血球系パラメータの低値、アルブミン低値 0.015mg/kg/日： 網状赤血球数の低値 0.03mg/kg/日： 皮膚病変(皮膚の赤色化を伴う痂皮等)、体重減少、摂 餌量低値、異常便(軟/液状便、糞量減少)</p> <p>&lt;雌のみ&gt; 雌にのみ特有な所見は認められなかった。</p> <p>&lt;雄のみ&gt; 0.03mg/kg/日： 死亡、虚脱、脱水、直腸温上昇、好中球浸潤を主体とした 炎症を伴う消化管(舌、食道、胃)のびらん/潰瘍、盲/結 腸、下顎・腸間膜リンパ節、回腸付属リンパ組織又は脾臓 における好中球浸潤/好中球性炎症、胃腸管の炎症に関 連すると考えられる好中球数・単球数の増加を伴う骨髓 過形成、胸腺・回腸付属リンパ組織の萎縮</p>
				<p>&lt;回復期&gt; 血液学・血液生化学的検査で観察された所見は回復した。</p>
回復期 4週間				

「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「VIII-12. (2)非臨床試験に基づく  
情報」の項参照

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性 (*in vitro*、ラット)

トラメチニブの細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTK試験及びラット小核試験では、いずれの結果も陰性であった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 胚・胎児発生に関する試験

投与期間 動物種 (性別、n/群)	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
妊娠6～17日 ラット (雌各21～22)	経口	0.062/0.016、0.094/0.031、 0.125/0.062 (初回/2回目以降)	母動物：0.094/0.031
妊娠6～17日 ラット (雌各4)	経口	0.375/0.125 (初回/2回目以降)	胚・胎児発生：0.062/0.016
妊娠7～19日 ウサギ (雌各21～22)	経口	0.077/0.0385、 0.154/0.077、0.308/0.154 (初回/2回目以降)	母動物：<0.077/0.0385 胚・胎児発生：<0.077/0.0385

①ラット

0.062/0.016mg/kg/日以上で母動物の体重増加量の低値、0.094/0.031mg/kg/日以上で胎児体重低値がみられた。また、0.125/0.062mg/kg/日以上で痂皮、0.375/0.125mg/kg/日群で着床後死亡率の高値傾向がみられた。母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、それぞれ0.094/0.031及び0.062/0.016mg/kg/日と推定された。  
〔Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意〕の項参照

②ウサギ

0.077/0.0385mg/kg/日以上で母動物の体重増加量の低値、0.077/0.0385mg/kg/日以上で胎児体重低値がみられた。ウサギでは0.308/0.154mg/kg/日群の1例で流産、0.077/0.0385mg/kg/日以上で胎児の成長抑制に伴う骨化遅延によると考えられる骨格異常(中手骨、頭頂骨、舌骨不完全骨化等)の発現頻度の増加がみられた。母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、ともに0.077/0.0385mg/kg/日未満と推定された。  
〔Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意〕の項参照

## 2) 幼若動物を用いた反復投与毒性試験 (ラット)

投与期間 動物種 (性別、n/群)	投与 経路	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
生後7～45日(1日1回) +回復6週間 雌雄幼若ラット、各30	経口	0/0、0.0125/0.08、 0.025/0.17、0.05/0.35	<0.0125/0.08

成熟動物を用いたトラメチニブの毒性試験において認められなかった特有の毒性所見として、成長への影響、性成熟遅延、乳腺発達遅延、心臓重量高値、角膜鉍質沈着及び角膜ジストロフィーが認められた。

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験におけるトラメチニブの無毒性量は生後7～21日投与で0.0125mg/kg/日未満、生後22～45日投与で0.08mg/kg/日未満と判断された。

a) 生後7～21日の投与量/22～45日の投与量として記載

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の 特殊毒性

### 1) 心臓への影響 (マウス、*in vitro*)

マウスにトラメチニブを21日間経口投与した結果、0.25及び0.5mg/kg/日群で左室機能(心拍出量、1回拍出量、駆出率、左室内腔面積変化率及び左室内径短縮率)の低下、並びに心拍数及び心重量の低値がみられたが、ドブタミン負荷による心収縮予備能は保持されていた。また、初代培養ラット心筋細胞において、細胞生存性及びミトコンドリア機能に対する影響も認められなかった。(「VIII-12. (2)非臨床試験に基づく情報」の項参照)

### 2) 光毒性 (*in vitro*)

3T3 NRU光毒性試験を実施した結果、トラメチニブ処理群のUV非照射時及び照射時のIC<sub>50</sub>より算出したPIF (UV非照射時とUV照射時のIC<sub>50</sub>の比)は6.5であり、陽性基準(PIF>5)を上回った。そのため、トラメチニブは光毒性を有する可能性(PIF=6.5)が示唆された。(「VIII-12. (2)非臨床試験に基づく情報」の項参照)

### 3) ダブラフェニブ (BRAF阻害剤) との併用投与による影響 (イヌ)

イヌにダブラフェニブ(メシル酸塩)及びトラメチニブを4週間併用経口投与したときに観察された主要所見について、各薬物を単独で投与したときの所見と比較した。

ダブラフェニブ・トラメチニブの20/0.0225mg/kg/日群の切迫屠殺例(1例)では、ダブラフェニブで既知の貫壁性・血管周囲性の好中球性・組織球性炎症を伴う右冠動脈外膜変性/壊死、トラメチニブの単独投与で既知の結腸及び直腸粘膜の好中球性炎症、並びに両薬物の単独投与で既知の胸腺リンパ球減少がみられた。

5/0.0075mg/kg/日以上群の生存例では、ダブラフェニブの単独投与で既知の精巢上皮変性並びに精巢上皮における精子数減少及び管腔内変性精巢胚細胞がみられた。しかしながら、胃幽門部粘膜上皮の肉芽腫性炎症(時に好酸球浸潤及び多核巨細胞内異物蓄積を伴う)並びに腸間膜リンパ節の組織球症及び組織球内異物蓄積は、併用投与時にもみ発現したもので、20/0.0225mg/kg/日では白血球数、好中球数及び単球数の高値を伴っていた。

## X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：メキニスト錠0.5mg、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 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 毒薬
X-2. 有効期間	36ヵ月
X-3. 包装状態での貯法	メキニスト錠：25℃以下で保存 メキニスト小児用ドライシロップ：2～8℃で保存
X-4. 取扱い上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p><b>20. 取扱い上の注意</b> 〈錠〉 <b>20.1</b> 光及び湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器で保管すること。 <b>20.2</b> 使用の都度密栓すること。</p></div>
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り 患者向け資材：「メラノーマ（悪性黒色腫）でタフィンラーとメキニストを服用される方へ～ぜひ知っておいていただきたいこと～」 「非小細胞肺癌でタフィンラーとメキニストを服用される方へ～ぜひ知っておいていただきたいこと～」 「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～ 標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）/ <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病/ <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」 （RMPのリスク最小化活動のために作成された資材） 「I-4. 適正使用に関して周知すべき特性」、 「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照 「タフィンラー〔小児用分散錠〕とメキニスト〔小児用ドライシロップ〕による治療を受ける方へ 正しく調製・服用いただくためのガイド」 「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：ピニメチニブ
X-7. 国際誕生年月日	2013年5月29日（米国）

X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：  
メキニスト錠0.5mg：2016年3月28日  
メキニスト錠2mg：2016年3月28日  
メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg：2024年9月24日  
承認番号：  
メキニスト錠0.5mg：22800AMX00374000  
メキニスト錠2mg：22800AMX00375000  
メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg：30600AMX00240000  
薬価基準収載年月日：  
メキニスト錠0.5mg：2016年5月25日  
メキニスト錠2mg：2016年5月25日  
メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg：2024年11月20日  
販売開始年月日：  
メキニスト錠0.5mg：2016年6月1日  
メキニスト錠2mg：2016年6月1日  
メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg：2024年11月20日

X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

メキニスト錠0.5mg、2mg

承認年月日	内容
2018年 3月23日	「 <i>BRAF</i> 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」の効能又は効果の追加
2018年 7月 2日	「 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」に効能又は効果の一部変更、悪性黒色腫の用法及び用量の一部変更
2023年11月24日	「標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）」及び「 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病」の効能又は効果、用法及び用量の追加
2024年 9月24日	「 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫」の効能又は効果、用法及び用量の追加

メキニスト小児用ドライシロップ4.7mg

承認年月日：2024年9月24日

内容：「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」の効能又は効果、用法及び用量の追加

X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X-11. 再審査期間

悪性黒色腫：2016年3月28日～2026年3月27日（希少疾病用医薬品）  
非小細胞肺癌：2018年3月23日～2028年3月22日（希少疾病用医薬品）  
固形腫瘍：2023年11月24日～2033年11月23日（希少疾病用医薬品）  
有毛細胞白血病：2023年11月24日～2033年11月23日（希少疾病用医薬品）  
低悪性度神経膠腫：2024年9月24日～2033年11月23日（希少疾病用医薬品）

X-12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト 電算処理 コード
メキニスト錠0.5mg	4291047F1026	4291047F1026	124851701	622485101
メキニスト錠2mg	4291047F2022	4291047F2022	124852401	622485201
メキニスト小児用 ドライシロップ4.7mg	4291047R1022	4291047R1022	129747801	622974701

X-14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI . 文献

### XI -1. 引用文献

- |  | 社内文献 No.   |
|--|------------|
| 1) 社内資料：海外第 I / II 相臨床試験 (BRF113220試験)<br>(2016年3月28日承認、CTD2.7.6 BRF113220試験)                  | [20160386] |
| 2) 社内資料：海外第 I 相臨床試験 (MEK111054試験)<br>(2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK111054試験)                       | [20160400] |
| 3) Falchook, G.S. et al. : Lancet Oncol. 2012; 13(8): 782-789<br>(PMID : 22805292)             | [20160401] |
| 4) 社内資料：国内第 I 相臨床試験 (MEK114784試験)<br>(2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK114784試験)                       | [20160402] |
| 5) 社内資料：海外第 I / II 相臨床試験 (小児X2101試験)<br>(2023年11月24日承認、CTD2.7.6.4.2.3)                         | [20230078] |
| 6) 社内資料：国内第 I / II 相臨床試験 (MEK116885試験)<br>(2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK116885試験)                  | [20160215] |
| 7) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 (MEK116513試験、COMBI-v)<br>(2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK116513試験 (COMBI-v試験)) | [20160216] |
| 8) Robert, C. et al. : N. Engl. J. Med. 2015; 372(1): 30-39<br>(PMID : 25399551)               | [20160382] |
| 9) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 (MEK115306試験、COMBI-d)<br>(2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK115306試験 (COMBI-d試験)) | [20160217] |
| 10) Long, G.V. et al. : N. Engl. J. Med. 2014; 371(20): 1877-1888<br>(PMID : 25265492)         | [20160383] |
| 11) Long, G.V. et al. : Lancet 2015; 386 (9992) : 444-451 (PMID : 26037941)                    | [20160384] |
| 12) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 (MEK114267試験)<br>(2016年3月28日承認、CTD2.7.6 MEK114267試験)                    | [20160403] |
| 13) Flaherty, K.T. et al. : N. Engl. J. Med. 2012; 367(2): 107-114<br>(PMID : 22663011)        | [20160404] |
| 14) 社内資料：国際共同第 III 相臨床試験 (F2301試験)<br>(2018年7月2日承認、CTD2.7.6.4.1.1.)                            | [20180229] |
| 15) Long, G.V. et al. : N. Engl. J. Med. 2017; 377(19): 1813-1823<br>(PMID : 28891408)         | [20180231] |
| 16) 社内資料：国際共同第 II 相臨床試験 (E2201試験)<br>(2018年3月23日承認、CTD2.7.6.4.2.1.)                            | [20170555] |
| 17) Planchard, D. et al. : Lancet Oncol. 2016; 17(7): 984-993<br>(PMID : 27283860)             | [20170559] |
| 18) Planchard, D. et al. : Lancet Oncol. 2017; 18(10): 1307-1316<br>(PMID : 28919011)          | [20180136] |
| 19) 社内資料：国際共同第 II 相臨床試験 (X2201試験)<br>(2023年11月24日承認、CTD2.7.6.4.2.1)                            | [20230079] |
| 20) 社内資料：海外第 II 相臨床試験 (XUS35T、NCI-MATCH)<br>(2023年11月24日承認、CTD2.7.6.4.2.4)                     | [20230100] |
| 21) 社内資料：国際共同第 II 相臨床試験 (G2201試験)  | [20240167] |
| 22) Bouffet, E. et al. : N. Engl. J. Med. 2023; 389(12): 1108-1120<br>(PMID : 37733309)        | [20240193] |
| 23) 社内資料：MEK阻害作用 (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.1.1.1.)  | [20160234] |
| 24) 社内資料：各種キナーゼパネルにおける検討 ( <i>in vitro</i> )<br>(2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.2.1.)               | [20160405] |

- 25) 社内資料：MEK5に及ぼす影響 (*in vitro*) [20160406]  
(2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.2.2.)
- 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：ダブラフェニブ耐性細胞クローンに対する腫瘍増殖抑制作用 (*in vitro*) (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.1.2.1.) [20160395]
- 28) King, A.J. et al. : PLoS One 2013; 8(7): e67583 (PMID : 23844038) [20160221]
- 29) 社内資料：BRAF V600E変異陽性ヒト悪性黒色腫由来細胞異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用 (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.) [20160396]
- 30) 社内資料：マウス異種移植モデルにおける薬理作用 (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1.) [20160235]
- 31) 社内資料：p27蛋白レベル増加作用 (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.2.) [20160407]
- 32) 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]
- 33) 社内資料：BRAF 変異陽性ヒト甲状腺未分化癌由来細胞株の増殖に及ぼす影響 (2023年11月24日承認、CTD2.6.2.2.1.1.) [20230080]
- 34) 社内資料：ERKリン酸化阻害作用 (2016年3月28日承認、CTD2.6.2.2.2.1.1.) [20160408]
- 35) 社内資料：ダブラフェニブとトラメチニブの薬物間相互作用 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.2.1.3.) [20160210]
- 36) Cox, D.S. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2013; 53(9): 946-954 (PMID : 23893461) [20160224]
- 37) Leonowens, C. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2014; 78(3): 524-532 (PMID : 24606567) [20160223]
- 38) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2016年3月28日承認、CTD2.7.2.3.2.1.5.) [20160409]
- 39) 社内資料：メキニスト錠 *in vitro*血球移行性 (2016年3月28日承認、CTD2.6.5.6.3.) [20160226]
- 40) 社内資料：*In vitro*血漿蛋白結合 (2016年3月28日承認、CTD2.6.5.6.1.) [20160225]
- 41) 社内資料：*In vitro*代謝酵素 (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.3.2.) [20160227]
- 42) 社内資料：CYP代謝酵素の同定 (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.3.) [20160228]
- 43) Ho, M.Y.K. et al. : Xenobiotica 2014; 44(4): 352-368 (PMID : 23971497) [20160229]
- 44) 社内資料：CYPに対する*in vitro*代謝阻害 (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.5.2.) [20160230]
- 45) 社内資料：CYPに対する*in vitro*酵素誘導 (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.5.5.) [20160231]
- 46) 社内資料：*In vitro*トランスポーターの同定 (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.4.6.3.) [20160232]
- 47) 社内資料：*In vitro*トランスポーター阻害 (2016年3月28日承認、CTD2.6.4.4.7.4.) [20160233]

## XI -2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### XII-1. 主な外国での発売状況

2024年9月現在、メキニスト錠は米国、欧州の他にオーストラリア、カナダ等80ヵ国以上で承認されている。また、2024年6月現在、小児用ドライシロップは米国、欧州、オーストラリア等30ヵ国以上で承認されている。本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

#### 4. 効能又は効果

##### 〈錠〉

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

##### 〈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

#### 6. 用法及び用量

##### 錠

##### 〈悪性黒色腫〉

ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして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、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。

##### 〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

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

- ・成人には、2mg
- ・小児には、体重に合わせて次の用量

体重	26kg以上38kg未満	38kg以上51kg未満	51kg以上
投与量	1mg	1.5mg	2mg

##### 小児用ドライシロップ

##### 〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

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

体重	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
投与量	0.3mg	0.35mg	0.4mg	0.45mg	0.55mg	0.7mg	0.85mg
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
投与量	0.9mg	1mg	1.15mg	1.25mg	1.4mg	1.6mg	2mg

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況（2024年9月時点）

国名	米国								
販売名	MEKINIST								
剤形・規格	錠剤：0.5mg、2mg ドライシロップ：4.7mg								
承認年月	単剤療法：2013年5月承認 併用療法：2014年1月承認								
効能又は効果 (抜粋)	<p><b>BRAF V600E又はBRAF V600K遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫</b> BRAF阻害剤未治療患者における単剤療法又はdabrafenibとの併用療法として、FDA承認の検査法により検出されたBRAF V600E又はV600K遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫患者の治療に用いる。</p> <p><b>BRAF V600E遺伝子又はV600K遺伝子変異を有する悪性黒色腫の術後補助療法</b> dabrafenibとの併用療法として、FDA承認の検査法により検出されたBRAF V600E又はV600K遺伝子変異並びにリンパ節転移を有する悪性黒色腫患者の完全切除後の術後補助療法に用いる。</p> <p><b>BRAF V600E遺伝子変異を有する転移性非小細胞肺癌</b> dabrafenibとの併用療法として、FDA承認の検査法により検出されたBRAF V600E遺伝子変異を有する転移性非小細胞肺癌の治療に用いる。</p> <p><b>BRAF V600E遺伝子変異を有する局所進行性又は転移性未分化甲状腺癌</b> dabrafenibとの併用療法として、十分な局所治療の選択肢がないBRAF V600E遺伝子変異を有する局所進行性又は転移性未分化甲状腺癌の治療に用いる。</p> <p><b>BRAF V600E遺伝子変異を有する切除不能又は転移性固形腫瘍</b> dabrafenibとの併用療法として、成人及び1歳以上の小児で、前治療で進行が認められ他の治療オプションがないBRAF V600E遺伝子変異を有する切除不能又は転移性の固形腫瘍の治療に用いる。本適応は全奏効率と奏効期間に基づき迅速承認を受けている。検証的試験で臨床的ベネフィットが検証されることによって、本適応に対する継続的な承認が見込まれる。</p> <p><b>BRAF V600E遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫</b> dabrafenibとの併用療法として、BRAF V600E変異を有する低悪性度神経膠腫の1歳以上の小児患者の治療に用いる。</p> <p><b>使用の制限</b> BRAF阻害に対する固有耐性が知られているため、結腸直腸癌患者の治療には適応とならない。</p>								
用量 (抜粋)	<p>成人では、2mgを1日1回、経口投与する。 体重26kg以上の小児では、体重に基づいて投与する。体重26kg未満の患者に対するMEKINIST錠の推奨投与量は確立していない。</p> <p><b>表1 小児に対する投与量(体重補正用量)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>推奨投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>26-37kg</td> <td>1mg (0.5mg錠2錠) を1日1回経口投与する。</td> </tr> <tr> <td>38-50kg</td> <td>1.5mg (0.5mg錠3錠) を1日1回経口投与する。</td> </tr> <tr> <td>51kg以上</td> <td>2mgを1日1回経口投与する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>MEKINISTドライシロップ MEKINISTドライシロップの体重に基づいた投与量は、表2の通りである。</p>	体重	推奨投与量	26-37kg	1mg (0.5mg錠2錠) を1日1回経口投与する。	38-50kg	1.5mg (0.5mg錠3錠) を1日1回経口投与する。	51kg以上	2mgを1日1回経口投与する。
体重	推奨投与量								
26-37kg	1mg (0.5mg錠2錠) を1日1回経口投与する。								
38-50kg	1.5mg (0.5mg錠3錠) を1日1回経口投与する。								
51kg以上	2mgを1日1回経口投与する。								

用量 (抜粋)	<b>表2 内用液(体重補正用量)</b>	
	<b>体重</b>	<b>推奨投与量</b>
	8kg	0.3mg (6mL)
	9kg	0.35mg (7mL)
	10kg	0.35mg (7mL)
	11kg	0.4mg (8mL)
	12-13kg	0.45mg (9mL)
	14-17kg	0.55mg (11mL)
	18-21kg	0.7mg (14mL)
	22-25kg	0.85mg (17mL)
	26-29kg	0.9mg (18mL)
	30-33kg	1mg (20mL)
	34-37kg	1.15mg (23mL)
	38-41kg	1.25mg (25mL)
	42-45kg	1.4mg (28mL)
46-50kg	1.6mg (32mL)	
51kg以上	2mg (40mL)	
<p>切除不能又は転移性の悪性黒色腫もしくは固形腫瘍、転移性の非小細胞肺癌又は局所進行性もしくは転移性の甲状腺未分化癌の患者に対する推奨投与期間は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまでとする。</p> <p>悪性黒色腫の術後補助療法の場合には、再発又は許容できない毒性がなければ投与期間は1年間までとする。</p> <p>低悪性度神経膠腫の小児に対する推奨投与期間は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまでとする。</p> <p>dabrafenibの推奨投与量については、dabrafenibの添付文書を参照すること。</p>		
用法 (抜粋)	<p>24時間ごとに毎日同じ時刻に服用する。</p> <p>食事の1時間前から食後2時間までを避けて服用すること。</p> <p>飲み忘れた場合、次の服用までに12時間を切っている場合には、服用しない。</p> <p>メキニスト投与後に嘔吐した場合、追加投与しないこと。次の服用時間に1回分を服用すること。</p> <p>錠剤を粉砕したり割ったりしないこと。</p> <p>ドライシロップは介助者が投与する。介助者は使用する前に適切な用法及び用量に関するトレーニングを受けること。</p>	

(2024年7月改訂)

国名	欧州
販売名	Mekinist
剤形・規格	錠剤：0.5mg、2mg
承認年月	単剤療法：2014年6月承認 併用療法：2015年8月承認
効能又は効果 (抜粋)	<p><b>悪性黒色腫</b> 単剤療法、又はdabrafenibとの併用療法として、<i>BRAF</i> V600遺伝子変異を有する切除不能又は転移性悪性黒色腫の成人患者の治療に用いる。</p> <p><b>悪性黒色腫の術後補助療法</b> dabrafenibとの併用療法として、ステージⅢの<i>BRAF</i> V600遺伝子変異を有する悪性黒色腫の成人患者の完全切除後の術後補助療法に用いる。</p> <p><b>非小細胞肺癌</b> dabrafenibとの併用療法として、<i>BRAF</i> V600遺伝子変異を有する進行非小細胞肺癌の成人患者の治療に用いる。</p>

<p>用法及び用量 (抜粋)</p>	<p>trametinibの投与を開始する前は、バリデートされた検査法により患者に<i>BRAF</i> V600遺伝子変異が確認されなければならない。</p> <p><b>投与量</b> 単剤療法及びdabrafenibとの併用療法のいずれにおいても、2mgを1日1回投与する。 併用療法でのdabrafenibの推奨用量は、150mg1日2回投与である。</p> <p><b>治療期間</b> 悪性黒色腫の術後補助療法の場合には、再発又は許容できない毒性がないかぎり、12か月間は投与する。</p> <p><b>飲み忘れた場合の対応</b> 飲み忘れた場合、次の服用までに12時間以上ある場合にのみ服用する。併用するdabrafenibを飲み忘れた場合、次の服用まで6時間以上ある場合にのみ服用する。</p> <p><b>投与方法</b> 水で服用し、嚙んだり砕いたりして服用しないこと。 空腹時(食事の1時間以上前又は2時間以上後)に服用する。 毎日同じ時刻に服用することが推奨される。 服用後に嘔吐した場合、再服用はせず、予定されている次回分を服用する。</p>
------------------------	---

(2024年8月改訂)

<p>国名</p>	<p>欧州</p>
<p>販売名</p>	<p>Spexotras</p>
<p>剤形・規格</p>	<p>ドライシロップ：0.05mg/ml</p>
<p>承認年月</p>	<p>2024年1月</p>
<p>効能又は効果 (抜粋)</p>	<p><b>低悪性度神経膠腫</b> dabrafenibとの併用療法として、全身療法を必要とする<i>BRAF</i> V600E遺伝子変異陽性の低悪性度神経膠腫(LGG)を有する1歳以上の小児患者の治療を適応とする。</p> <p><b>高悪性度神経膠腫</b> dabrafenibとの併用療法として、過去に1回以上の放射線療法及び/又は化学療法を受けた<i>BRAF</i> V600E遺伝子変異陽性の高悪性度神経膠腫(HGG)を有する1歳以上の小児患者の治療を適応とする。</p>

用法及び用量 (抜粋)	Spexotrasの投与前に、認証を取得した体外診断用医療機器を用いて、 <i>BRAF</i> V600E遺伝子変異が確認されていないなければならない。認証を取得した体外診断用医療機器が利用できない場合は、バリデートされた別の検査によって <i>BRAF</i> V600Eの遺伝子変異を評価する。 Spexotrasはdabrafenibの分散錠と併用する。	
	<b>投与量</b> 体重によって定められた投与量(以下表参照)を1日1回投与する。	
	<b>体重*</b>	<b>推奨投与量(ml)</b> <b>対応するtrametinib量(mg)</b>
	8kg	6ml      0.30mg
	9-10kg	7ml      0.35mg
	11kg	8ml      0.40mg
	12-13kg	9ml      0.45mg
	14-17kg	11ml      0.55mg
	18-21kg	14ml      0.70mg
	22-25kg	17ml      0.85mg
	26-29kg	18ml      0.90mg
	30-33kg	20ml      1mg
	34-37kg	23ml      1.15mg
	38-41kg	25ml      1.25mg
	42-45kg	28ml      1.40mg
46-50kg	32ml      1.60mg	
51kg以上	40ml      2mg	
* 必要な場合、体重は四捨五入してkg単位にする。 体重8kg未満の患者に対する推奨用量は確立されていない。		
<b>治療期間</b> Spexotrasの投与は、疾患進行又は許容できない毒性が発現するまで継続する。18歳を超える神経膠腫患者のデータは限られているため、成人期まで治療を継続するかどうかは、医師の判断に基づき、個々の患者のベネフィットとリスクに基づいて判断すること。		
<b>飲み忘れた場合の対応</b> 飲み忘れた場合は、次の服用予定時間まで12時間以上ある場合にのみ服用すること。服用後に嘔吐した場合は、追加投与は行わず、次回予定時刻に次回分を服用すること。		
<b>投与方法</b> 初回投与前に、医療従事者が処方された1日量の投与方法について患者又は介護者と話し合うことが推奨される。 空腹時(食事の1時間以上前又は2時間以上後)に服用すること。 患者が絶食状態に耐えられない場合は、必要に応じて授乳及び/又は調製乳を与えてもよい。 1日1回、毎日同じ時間に、提供された再使用可能な経口シリンジを使用して服用すること。 患者が嚥下できず、経鼻胃管が留置されている場合は、経鼻胃管から投与することができる。		

(2024年8月改訂)

XII -2. 海外における臨床  
支援情報

1) 妊婦等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の「9. 4 生殖能を有する者」、「9. 5 妊婦」、「9. 6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪ADEC分類とは異なる。

**9. 4 生殖能を有する者**

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. 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が望ましい。本剤を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すること。動物実験では、ラットにおいて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 $0.094/0.031\text{mg/kg/日}$ （初回/2回目以降の投与量；臨床曝露量（AUC）の約0.3倍）以上の群でみられ、ウサギにおいて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 $0.077/0.0385\text{mg/kg/日}$ （臨床曝露量（AUC）の約0.1倍）以上の群で認められている。[9. 4参照]

**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。

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年7月改訂)	<p><b>5.13 Embryo-Fetal Toxicity</b> Based on findings from animal studies and its mechanism of action, MEKINIST can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Trametinib was embryotoxic and abortifacient in rabbits at doses greater than or equal to those resulting in exposures approximately 0.3 times the human exposure at the recommended adult clinical dose. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with MEKINIST and for 4 months after treatment [see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)].</p> <p><b>8.1 Pregnancy</b> <u>Risk Summary</u> Based on its mechanism of action [see Clinical Pharmacology (12.1)] and findings from animal reproduction studies, MEKINIST can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There is insufficient data in pregnant women exposed to MEKINIST to assess the risks. Trametinib was embryotoxic and abortifacient in rabbits at doses greater than or equal to those resulting in exposures approximately 0.3 times the human exposure at the recommended adult clinical dose (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p>

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年7月改訂)	<p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In reproductive toxicity studies, administration of trametinib to rats during the period of organogenesis resulted in decreased fetal weights at doses greater than or equal to 0.031 mg/kg/day [approximately 0.3 times the human exposure at the recommended adult dose based on area under the curve (AUC)]. In rats, at a dose resulting in exposures 1.8-fold higher than the human exposure at the recommended adult dose, there was maternal toxicity and an increase in post-implantation loss.</p> <p>In pregnant rabbits, administration of trametinib during the period of organogenesis resulted in decreased fetal body weight and increased incidence of variations in ossification at doses greater than or equal to 0.039 mg/kg/day (approximately 0.08 times the human exposure at the recommended adult dose based on AUC). In rabbits administered trametinib at 0.15 mg/kg/day (approximately 0.3 times the human exposure at the recommended adult dose based on AUC) there was an increase in post-implantation loss, including total loss of pregnancy, compared with control animals.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of trametinib in human milk, or the effects of trametinib on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with MEKINIST and for 4 months following the last dose.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p><u>Pregnancy Testing</u></p> <p>Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating MEKINIST.</p> <p><u>Contraception</u></p> <p>Based on data from animal studies and its mechanism of action, MEKINIST can cause fetal harm when administered to pregnant women [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><i>Females</i></p> <p>Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with MEKINIST and for 4 months after the last dose.</p> <p><i>Males</i></p> <p>To avoid potential drug exposure to pregnant partners and female partners of reproductive potential, advise male patients (including those who have had vasectomies) with female partners of reproductive potential to use condoms during treatment with MEKINIST and for 4 months after the last dose.</p> <p><u>Infertility</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>Advise female patients of reproductive potential that MEKINIST may impair fertility. Increased follicular cysts and decreased corpora lutea were observed in female rats at dose exposures equivalent to 0.3 times the human exposure at the recommended adult dose [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	D (2024年9月)

<参考>オーストラリアの分類の概要 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

## 2)小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

### 9.7 小児等

〈悪性黒色腫、非小細胞肺癌、有毛細胞白血病〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈固形腫瘍、低悪性度神経膠腫〉

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ない。[5.7、5.11参照]

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年7月改訂)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p><u>BRAF V600E Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Solid Tumors and LGG</u> The safety and effectiveness of MEKINIST in combination with dabrafenib have been established in pediatric patients 1 year of age and older with unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation who have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options; or with LGG with BRAF V600E mutation who require systemic therapy. Use of MEKINIST in combination with dabrafenib for these indications is supported by evidence from studies X2101 and G2201 that enrolled 171 patients (1 to &lt; 18 years) with BRAF V600 mutation-positive advanced solid tumors, of which 4 (2.3%) patients were 1 to &lt; 2 years of age, 39 (23%) patients were 2 to &lt; 6 years of age, 54 (32%) patients were 6 to &lt; 12 years of age, and 74 (43%) patients were 12 to &lt; 18 years of age [<i>see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), Clinical Studies (14.6, 14.7)</i>].</p> <p>The safety and effectiveness of MEKINIST in combination with dabrafenib have not been established for these indications in pediatric patients less than 1 year old.</p> <p>The safety and effectiveness of MEKINIST as a single agent in pediatric patients have not been established.</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u> In a repeat-dose toxicity study in juvenile rats, decreased bone length and corneal dystrophy were observed at doses resulting in exposures as low as 0.3 times the human exposure at the recommended adult dose based on AUC. Additionally, a delay in sexual maturation was noted at doses resulting in exposures as low as 1.6 times the human exposure at the recommended adult dose based on AUC.</p>

## XIII. 備考

### XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

### XIII-2. その他の関連資料

#### 1) RMPの追加のリスク最小化活動として作成されている資料

##### ①医療従事者向け資料

- ・「適正使用ガイド（*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫）」
- ・「適正使用ガイド（*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）」
- ・「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）」

URL：[https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/tafmek/mekinist\\_document/](https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/tafmek/mekinist_document/)

##### ②患者向け資料

- ・「メラノーマ（悪性黒色腫）でタフィンラーとメキニストを服用される方へ～ぜひ知っておいていただきたいこと～」
- ・「非小細胞肺癌でタフィンラーとメキニストを服用される方へ～ぜひ知っておいていただきたいこと～」
- ・「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～ 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」

URL：<https://www.drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/tafmek/>

#### 2) その他の関連資料

タフィンラー〔小児用分散錠〕とメキニスト〔小児用ドライシロップ〕による治療を受ける方へ 正しく調製・服用いただくためのガイド

**【別紙】**

＜ダブルフェニブとの併用時の副作用＞

1) BRAF V600E/K変異を有する進行固形癌患者及び根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験、n=12）における副作用の種類別発現状況一覧

	被験者数(%)				被験者数(%)		
	第Ⅰ相部分 (n=6)	第Ⅱ相部分 (n=6)	合計 (n=12)		第Ⅰ相部分 (n=6)	第Ⅱ相部分 (n=6)	合計 (n=12)
	n(%)	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	n(%)
発現例数	6(100)	6(100)	12(100)	水疱性皮膚炎	1(17)	0	1(8)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	6(100)	4(67)	10(83)	皮膚乾燥	1(17)	0	1(8)
発熱	5(83)	3(50)	8(67)	そう痒症	1(17)	0	1(8)
末梢性浮腫	2(33)	4(67)	6(50)	発疹	1(17)	0	1(8)
悪寒	1(17)	1(17)	2(17)	<b>神経系障害</b>	3(50)	3(50)	6(50)
倦怠感	1(17)	1(17)	2(17)	頭痛	3(50)	2(33)	5(42)
浮腫	1(17)	0	1(8)	末梢性ニューロパチー	0	1(17)	1(8)
<b>臨床検査</b>	4(67)	5(83)	9(75)	<b>血液およびリンパ系障害</b>	0	3(50)	3(25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(50)	3(50)	6(50)	貧血	0	2(33)	2(17)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(33)	2(33)	4(33)	好中球減少症	0	2(33)	2(17)
血中リン減少	1(17)	1(17)	2(17)	白血球減少症	0	1(17)	1(8)
好中球数減少	2(33)	0	2(17)	<b>眼障害</b>	1(17)	2(33)	3(25)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(17)	0	1(8)	網膜剥離	0	1(17)	1(8)
血中アルブミン減少	0	1(17)	1(8)	ぶどう膜炎	0	1(17)	1(8)
血中ブドウ糖増加	1(17)	0	1(8)	視力障害	1(17)	0	1(8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(17)	1(8)	<b>代謝および栄養障害</b>	3(50)	0	3(25)
血圧上昇	0	1(17)	1(8)	食欲減退	3(50)	0	3(25)
駆出率減少	0	1(17)	1(8)	<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	2(33)	0	2(17)
ヘモグロビン減少	1(17)	0	1(8)	鼻の炎症	1(17)	0	1(8)
血小板数減少	0	1(17)	1(8)	肺臓炎	1(17)	0	1(8)
白血球数減少	1(17)	0	1(8)	<b>心臓障害</b>	0	1(17)	1(8)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	4(67)	4(67)	8(67)	僧帽弁閉鎖不全症	0	1(17)	1(8)
関節痛	1(17)	2(33)	3(25)	<b>耳および迷路障害</b>	0	1(17)	1(8)
筋肉痛	2(33)	1(17)	3(25)	感音性難聴	0	1(17)	1(8)
筋痙縮	1(17)	0	1(8)	<b>肝胆道系障害</b>	1(17)	0	1(8)
筋力低下	1(17)	0	1(8)	肝機能異常	1(17)	0	1(8)
四肢痛	0	1(17)	1(8)	<b>感染症および寄生虫症</b>	1(17)	0	1(8)
<b>胃腸障害</b>	3(50)	4(67)	7(58)	爪囲炎	1(17)	0	1(8)
口内炎	2(33)	3(50)	5(42)	<b>良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）</b>	1(17)	0	1(8)
悪心	1(17)	1(17)	2(17)	脂漏性角化症	1(17)	0	1(8)
嘔吐	1(17)	1(17)	2(17)				
口唇炎	1(17)	0	1(8)				
便秘	0	1(17)	1(8)				
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	6(100)	1(17)	7(58)				
ざ瘡様皮膚炎	3(50)	1(17)	4(33)				
紅斑	4(67)	0	4(33)				
斑状丘疹状皮疹	4(67)	0	4(33)				
脱毛症	3(50)	0	3(25)				

データカットオフ：2014年9月

2) BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (MEK116513試験及びMEK115306試験、n=559) における副作用の種類別発現状況一覧

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
発現例数	501(90%)	190(34%)	湿疹	15(3%)	0
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>374(67%)</b>	<b>50(9%)</b>	光線過敏性反応	15(3%)	0
発熱	271(48%)	30(5%)	斑状皮疹	12(2%)	0
悪寒	156(28%)	2(<1%)	ざ瘡	11(2%)	0
疲労	126(23%)	6(1%)	紅斑性皮疹	9(2%)	0
無力症	62(11%)	5(<1%)	結節性紅斑	8(1%)	0
末梢性浮腫	46(8%)	2(<1%)	掌蹠角皮症	8(1%)	0
インフルエンザ様疾患	23(4%)	4(<1%)	脂肪織炎	8(1%)	0
疼痛	11(2%)	0	皮膚病変	8(1%)	0
局所腫脹	9(2%)	0	丘疹性皮疹	6(1%)	0
倦怠感	9(2%)	0	そう痒性皮疹	6(1%)	0
高熱	6(1%)	1(<1%)	丘疹	5(<1%)	0
冷感	5(<1%)	0	皮膚亀裂	5(<1%)	0
粘膜の炎症	5(<1%)	0	毛孔性角化症	4(<1%)	0
浮腫	5(<1%)	1(<1%)	皮膚疼痛	4(<1%)	0
胸痛	4(<1%)	1(<1%)	色素沈着障害	4(<1%)	0
全身健康状態低下	4(<1%)	1(<1%)	皮膚剥脱	4(<1%)	0
小結節	4(<1%)	0	蕁麻疹	4(<1%)	0
乾燥症	4(<1%)	0	皮膚炎	3(<1%)	0
顔面浮腫	3(<1%)	0	斑	3(<1%)	0
限局性浮腫	3(<1%)	0	睫毛眉毛脱落症	3(<1%)	0
全身性浮腫	2(<1%)	0	全身性皮疹	3(<1%)	0
口渇	2(<1%)	0	顔面腫脹	3(<1%)	0
嚢胞	1(<1%)	0	水疱	2(<1%)	0
脂肪壊死	1(<1%)	0	剥脱性皮膚炎	2(<1%)	0
体温変動感	1(<1%)	0	稗粒腫	2(<1%)	0
低体温	1(<1%)	0	爪破損	2(<1%)	0
炎症	1(<1%)	0	乾癬	2(<1%)	0
注射部位反応	1(<1%)	0	紫斑	2(<1%)	0
粘膜乾燥	1(<1%)	0	脂漏性皮膚炎	2(<1%)	0
末梢腫脹	1(<1%)	0	皮膚障害	2(<1%)	0
温度変化不耐症	1(<1%)	0	皮膚刺激	2(<1%)	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>307(55%)</b>	<b>6(1%)</b>	皮膚腫瘤	2(<1%)	0
発疹	118(21%)	4(<1%)	皮膚局面	2(<1%)	0
皮膚乾燥	40(7%)	0	尋常性白斑	2(<1%)	0
ざ瘡様皮膚炎	38(7%)	0	接触性皮膚炎	1(<1%)	0
そう痒症	37(7%)	0	斑状出血	1(<1%)	0
寝汗	29(5%)	0	皮脂欠乏性湿疹	1(<1%)	0
脱毛症	28(5%)	0	多形紅斑	1(<1%)	0
紅斑	28(5%)	0	毛質異常	1(<1%)	0
多汗症	27(5%)	0	手皮膚炎	1(<1%)	0
過角化	25(4%)	0	嵌入爪	1(<1%)	0
斑状丘疹状皮疹	23(4%)	1(<1%)	爪変色	1(<1%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	19(3%)	1(<1%)	爪の障害	1(<1%)	0
日光角化症	15(3%)	0	爪線状隆起	1(<1%)	0
			爪甲脱落症	1(<1%)	0

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
類天疱瘡	1 (<1%)	0	耳下腺腫大	1 (<1%)	0
足底紅斑	1 (<1%)	0	肛門周囲痛	1 (<1%)	0
全身性そう痒症	1 (<1%)	0	唾液腺痛	1 (<1%)	0
酒さ	1 (<1%)	0	舌乾燥	1 (<1%)	0
痂皮	1 (<1%)	0	歯の障害	1 (<1%)	0
皮膚変色	1 (<1%)	0	<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>174 (31%)</b>	<b>10 (2%)</b>
皮膚肥厚	1 (<1%)	0	関節痛	92 (16%)	4 (<1%)
皮膚硬結	1 (<1%)	0	筋肉痛	64 (11%)	1 (<1%)
皮膚潰瘍	1 (<1%)	0	四肢痛	33 (6%)	2 (<1%)
皮膚色素過剰	1 (<1%)	0	筋痙縮	27 (5%)	1 (<1%)
日光皮膚炎	1 (<1%)	0	背部痛	11 (2%)	1 (<1%)
<b>胃腸障害</b>	<b>246 (44%)</b>	<b>9 (2%)</b>	関節腫脹	7 (1%)	0
悪心	122 (22%)	0	筋力低下	5 (<1%)	1 (<1%)
下痢	109 (19%)	4 (<1%)	筋骨格痛	5 (<1%)	0
嘔吐	89 (16%)	4 (<1%)	筋骨格系胸痛	4 (<1%)	0
口内乾燥	28 (5%)	0	頸部痛	4 (<1%)	0
便秘	24 (4%)	0	関節炎	3 (<1%)	1 (<1%)
腹痛	20 (4%)	1 (<1%)	関節硬直	3 (<1%)	0
上腹部痛	19 (3%)	1 (<1%)	筋骨格硬直	3 (<1%)	0
消化不良	11 (2%)	0	リウマチ性障害	2 (<1%)	0
口腔内潰瘍形成	9 (2%)	0	重感	2 (<1%)	0
アフタ性口内炎	7 (1%)	0	骨痛	1 (<1%)	0
口内炎	7 (1%)	1 (<1%)	高クレアチン血症	1 (<1%)	0
腹部膨満	6 (1%)	0	関節強直	1 (<1%)	0
胃食道逆流性疾患	6 (1%)	0	四肢不快感	1 (<1%)	0
放屁	5 (<1%)	0	運動性低下	1 (<1%)	0
嚥下障害	4 (<1%)	0	単関節炎	1 (<1%)	0
腹部不快感	3 (<1%)	0	筋肉内出血	1 (<1%)	1 (<1%)
口唇炎	3 (<1%)	0	筋炎	1 (<1%)	1 (<1%)
心窩部不快感	3 (<1%)	0	横紋筋融解症	1 (<1%)	1 (<1%)
下腹部痛	2 (<1%)	0	腱痛	1 (<1%)	0
軟便	2 (<1%)	0	腱鞘炎	1 (<1%)	1 (<1%)
歯肉出血	2 (<1%)	0	<b>臨床検査</b>	<b>171 (31%)</b>	<b>62 (11%)</b>
歯肉痛	2 (<1%)	0	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	55 (10%)	11 (2%)
口腔内不快感	2 (<1%)	0	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	54 (10%)	10 (2%)
空気嚥下	1 (<1%)	0	駆出率減少	34 (6%)	13 (2%)
肛門出血	1 (<1%)	0	血中アルカリホスファターゼ増加	26 (5%)	4 (<1%)
口唇のひび割れ	1 (<1%)	0	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	25 (4%)	15 (3%)
大腸炎	1 (<1%)	1 (<1%)	体重減少	16 (3%)	0
おくび	1 (<1%)	0	白血球数減少	13 (2%)	3 (<1%)
変色便	1 (<1%)	0	血中クレアチニン増加	11 (2%)	1 (<1%)
胃炎	1 (<1%)	0	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10 (2%)	3 (<1%)
胃腸毒性	1 (<1%)	0	好中球数減少	10 (2%)	3 (<1%)
舌痛	1 (<1%)	0	血小板数減少	9 (2%)	1 (<1%)
大腸ポリープ	1 (<1%)	0	体温上昇	8 (1%)	1 (<1%)
口唇浮腫	1 (<1%)	0	C-反応性蛋白増加	8 (1%)	2 (<1%)
嚥下痛	1 (<1%)	0	肝酵素上昇	8 (1%)	5 (<1%)
口腔知覚不全	1 (<1%)	0	リンパ球数減少	8 (1%)	5 (<1%)
口の錯感覚	1 (<1%)	0			

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
血中乳酸脱水素酵素増加	7(1%)	0	末梢性ニューロパチー	2(<1%)	0
血中アルブミン減少	4(<1%)	0	下肢静止不能症候群	2(<1%)	0
血中尿素増加	4(<1%)	0	味覚消失	1(<1%)	0
心電図QT延長	3(<1%)	2(<1%)	運動失調	1(<1%)	0
ヘモグロビン減少	3(<1%)	0	認知障害	1(<1%)	0
トランスアミナーゼ上昇	3(<1%)	1(<1%)	痙攣	1(<1%)	0
体重増加	3(<1%)	0	脱髄性多発ニューロパチー	1(<1%)	0
拡張期血圧上昇	2(<1%)	0	糖尿病性ニューロパチー	1(<1%)	0
収縮期血圧上昇	2(<1%)	1(<1%)	ジスキネジア	1(<1%)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1(<1%)	0	痙攣性歩行	1(<1%)	0
アニオンギャップ減少	1(<1%)	0	肝性脳症	1(<1%)	1(<1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1(<1%)	0	感覚鈍麻	1(<1%)	0
抱合ビリルビン増加	1(<1%)	0	運動低下	1(<1%)	1(<1%)
血中ビリルビン増加	1(<1%)	0	神経痛	1(<1%)	0
血中クロール減少	1(<1%)	0	視神経炎	1(<1%)	0
血中ブドウ糖減少	1(<1%)	0	麻痺	1(<1%)	0
血中ブドウ糖増加	1(<1%)	0	失神寸前の状態	1(<1%)	0
血中カリウム減少	1(<1%)	0	視野欠損	1(<1%)	0
血圧低下	1(<1%)	0	<b>血管障害</b>	<b>106(19%)</b>	<b>30(5%)</b>
血圧上昇	1(<1%)	0	高血圧	62(11%)	27(5%)
血中ナトリウム減少	1(<1%)	1(<1%)	低血圧	16(3%)	4(<1%)
血中トリグリセリド増加	1(<1%)	0	ほてり	12(2%)	0
心電図再分極異常	1(<1%)	0	潮紅	11(2%)	0
フィブリンDダイマー増加	1(<1%)	0	リンパ浮腫	4(<1%)	0
ヘマトクリット減少	1(<1%)	0	末梢冷感	4(<1%)	0
国際標準比増加	1(<1%)	0	拡張期高血圧	2(<1%)	0
眼圧上昇	1(<1%)	0	血腫	1(<1%)	0
総蛋白減少	1(<1%)	0	静脈炎	1(<1%)	0
赤血球数減少	1(<1%)	0	レイノー現象	1(<1%)	0
血沈亢進	1(<1%)	0	<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>87(16%)</b>	<b>6(1%)</b>
トロポニン増加	1(<1%)	0	毛包炎	15(3%)	0
尿管柱	1(<1%)	0	膿疱性皮疹	13(2%)	0
<b>神経系障害</b>	<b>170(30%)</b>	<b>9(2%)</b>	口腔カンジダ症	6(1%)	0
頭痛	90(16%)	1(<1%)	インフルエンザ	5(<1%)	0
浮動性めまい	26(5%)	1(<1%)	尿路感染	5(<1%)	1(<1%)
味覚異常	25(4%)	0	カンジダ感染	4(<1%)	0
振戦	12(2%)	0	結膜炎	4(<1%)	0
知覚過敏	8(1%)	0	鼻咽頭炎	4(<1%)	0
錯感覚	8(1%)	0	胃腸炎	3(<1%)	0
嗜眠	7(1%)	1(<1%)	爪囲炎	3(<1%)	0
失神	7(1%)	4(<1%)	発汗熱	3(<1%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	5(<1%)	0	上気道感染	3(<1%)	0
傾眠	5(<1%)	0	感染	2(<1%)	2(<1%)
異常感覚	3(<1%)	0	腎盂腎炎	2(<1%)	0
記憶障害	3(<1%)	0	鼻炎	2(<1%)	0
片頭痛	3(<1%)	1(<1%)	敗血症	2(<1%)	2(<1%)
平衡障害	2(<1%)	0	副鼻腔炎	2(<1%)	0
不随意性筋収縮	2(<1%)	0	腔感染	2(<1%)	0

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
胆道性敗血症	1(<1%)	0	角膜炎	1(<1%)	0
気管支炎	1(<1%)	0	水晶体混濁	1(<1%)	0
膀胱炎	1(<1%)	0	眼部不快感	1(<1%)	0
大腸菌性膀胱炎	1(<1%)	0	眼充血	1(<1%)	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1(<1%)	0	眼毒性	1(<1%)	0
大腸菌性尿路感染	1(<1%)	0	眼窩周囲浮腫	1(<1%)	0
真菌感染	1(<1%)	0	網膜剥離	1(<1%)	1(<1%)
せつ	1(<1%)	0	硝子体剥離	1(<1%)	0
ウイルス性胃腸炎	1(<1%)	0	<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>78(14%)</b>	<b>32(6%)</b>
消化管感染	1(<1%)	1(<1%)	好中球減少症	43(8%)	20(4%)
単純ヘルペス	1(<1%)	0	白血球減少症	16(3%)	2(<1%)
帯状疱疹	1(<1%)	0	貧血	15(3%)	6(1%)
限局性感染	1(<1%)	0	血小板減少症	13(2%)	1(<1%)
下気道感染	1(<1%)	0	リンパ球減少症	6(1%)	2(<1%)
好中球減少性敗血症	1(<1%)	1(<1%)	好酸球増加症	3(<1%)	0
口腔真菌感染	1(<1%)	0	発熱性好中球減少症	2(<1%)	2(<1%)
化膿性分泌物	1(<1%)	0	骨髄機能不全	1(<1%)	0
ウイルス性気道感染	1(<1%)	0	溶血性尿毒症症候群	1(<1%)	1(<1%)
ウイルス性上気道感染	1(<1%)	0	凝固亢進	1(<1%)	0
ウイルス性ぶどう膜炎	1(<1%)	0	縦隔リンパ節腫脹	1(<1%)	0
外陰腔真菌感染	1(<1%)	0	リンパ球浸潤	1(<1%)	0
<b>眼障害</b>	<b>79(14%)</b>	<b>5(&lt;1%)</b>	リンパ球増加症	1(<1%)	0
霧視	15(3%)	0	汎血球減少症	1(<1%)	1(<1%)
眼乾燥	12(2%)	0	<b>代謝および栄養障害</b>	<b>73(13%)</b>	<b>19(3%)</b>
羞明	9(2%)	0	食欲減退	39(7%)	3(<1%)
眼痛	6(1%)	0	脱水	13(2%)	5(<1%)
流涙増加	6(1%)	0	低ナトリウム血症	12(2%)	10(2%)
ぶどう膜炎	5(<1%)	2(<1%)	低リン酸血症	12(2%)	3(<1%)
視力障害	5(<1%)	0	低カルシウム血症	4(<1%)	0
硝子体浮遊物	5(<1%)	0	低アルブミン血症	3(<1%)	0
眼瞼浮腫	4(<1%)	0	低カリウム血症	3(<1%)	1(<1%)
虹彩毛様体炎	4(<1%)	2(<1%)	痛風	2(<1%)	0
網脈絡膜症	3(<1%)	0	低マグネシウム血症	2(<1%)	0
眼瞼痛	2(<1%)	0	食欲亢進	2(<1%)	0
光視症	2(<1%)	0	2型糖尿病	2(<1%)	0
網膜症	2(<1%)	0	細胞死	1(<1%)	0
視力低下	2(<1%)	0	糖尿病	1(<1%)	0
眼球乾燥症	2(<1%)	0	高カルシウム血症	1(<1%)	0
眼瞼炎	1(<1%)	0	高カリウム血症	1(<1%)	1(<1%)
白内障	1(<1%)	0	高トリグリセリド血症	1(<1%)	0
脈絡網膜障害	1(<1%)	0	鉄欠乏	1(<1%)	0
結膜出血	1(<1%)	0	<b>呼吸器,胸郭および縦隔障害</b>	<b>71(13%)</b>	<b>2(&lt;1%)</b>
角膜沈着物	1(<1%)	0	咳嗽	33(6%)	0
嚢胞様黄斑浮腫	1(<1%)	0	呼吸困難	16(3%)	0
上強膜炎	1(<1%)	0	鼻出血	15(3%)	0
眼刺激	1(<1%)	0	口腔咽頭痛	9(2%)	0
眼そう痒症	1(<1%)	0	肺臓炎	5(<1%)	1(<1%)
グレア	1(<1%)	0	無呼吸	3(<1%)	0

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
咽喉乾燥	2(<1%)	0	左室肥大	2(<1%)	0
労作性呼吸困難	2(<1%)	0	動悸	2(<1%)	0
鼻閉	2(<1%)	0	心嚢液貯留	2(<1%)	0
湿性咳嗽	2(<1%)	0	洞性不整脈	2(<1%)	0
肺塞栓症	2(<1%)	1(<1%)	洞性徐脈	2(<1%)	0
肺水腫	2(<1%)	0	洞性頻脈	2(<1%)	0
鼻漏	2(<1%)	0	心室壁運動低下	2(<1%)	0
喘息	1(<1%)	0	不整脈	1(<1%)	0
発声障害	1(<1%)	0	徐脈	1(<1%)	0
低酸素症	1(<1%)	0	右脚ブロック	1(<1%)	0
肺浸潤	1(<1%)	0	心不全	1(<1%)	0
鼻乾燥	1(<1%)	0	心筋症	1(<1%)	0
鼻の炎症	1(<1%)	0	心血管障害	1(<1%)	0
副鼻腔不快感	1(<1%)	0	冠動脈疾患	1(<1%)	0
肺痛	1(<1%)	0	左室機能不全	1(<1%)	1(<1%)
気道うっ血	1(<1%)	0	心筋梗塞	1(<1%)	1(<1%)
咽喉刺激感	1(<1%)	0	上室性期外収縮	1(<1%)	0
上気道うっ血	1(<1%)	0	三尖弁閉鎖不全症	1(<1%)	0
上気道咳症候群	1(<1%)	0	心室性不整脈	1(<1%)	0
<b>良性,悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)</b>	<b>47(8%)</b>	<b>17(3%)</b>	<b>精神障害</b>	<b>23(4%)</b>	<b>1(&lt;1%)</b>
脂漏性角化症	12(2%)	0	不眠症	7(1%)	0
皮膚乳頭腫	9(2%)	0	錯乱状態	4(<1%)	1(<1%)
基底細胞癌	7(1%)	6(1%)	激越	2(<1%)	0
扁平上皮癌	6(1%)	6(1%)	うつ病	2(<1%)	0
ポーエン病	3(<1%)	0	易刺激性	2(<1%)	0
メラノサイト性母斑	3(<1%)	0	睡眠障害	2(<1%)	0
皮膚有棘細胞癌	3(<1%)	3(<1%)	不安	1(<1%)	0
アクロコルドン	2(<1%)	0	譫妄	1(<1%)	0
皮膚良性新生物	2(<1%)	0	抑うつ気分	1(<1%)	0
ケラトアカントーマ	2(<1%)	2(<1%)	リビドー減退	1(<1%)	0
棘細胞腫	1(<1%)	0	気分動揺	1(<1%)	0
急性骨髄性白血病	1(<1%)	1(<1%)	悪夢	1(<1%)	0
線維腫	1(<1%)	0	<b>耳および迷路障害</b>	<b>14(3%)</b>	<b>0</b>
脂肪腫	1(<1%)	0	回転性めまい	9(2%)	0
悪性黒色腫	1(<1%)	1(<1%)	難聴	2(<1%)	0
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1(<1%)	0	耳鳴	2(<1%)	0
乳頭様甲状腺癌	1(<1%)	0	耳痛	1(<1%)	0
乳頭腫	1(<1%)	0	<b>腎および尿路障害</b>	<b>13(2%)</b>	<b>3(&lt;1%)</b>
前立腺癌	1(<1%)	1(<1%)	腎不全	4(<1%)	2(<1%)
直腸腺腫	1(<1%)	0	夜間頻尿	2(<1%)	0
表在拡大型黒色腫第3期	1(<1%)	1(<1%)	頻尿	2(<1%)	0
腫瘍疼痛	1(<1%)	0	着色尿	1(<1%)	0
<b>心臓障害</b>	<b>32(6%)</b>	<b>3(&lt;1%)</b>	非感染性膀胱炎	1(<1%)	0
頻脈	6(1%)	0	排尿困難	1(<1%)	0
心房細動	3(<1%)	1(<1%)	腎炎	1(<1%)	1(<1%)
伝導障害	3(<1%)	0	中毒性ネフロパシー	1(<1%)	0
狭心症	2(<1%)	0	尿失禁	1(<1%)	0
左房肥大	2(<1%)	0	<b>肝胆道系障害</b>	<b>11(2%)</b>	<b>3(&lt;1%)</b>
			胆汁うっ滞	5(<1%)	0

	全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)
肝細胞損傷	4 (<1%)	1 (<1%)
肝機能異常	1 (<1%)	1 (<1%)
肝毒性	1 (<1%)	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (<1%)	1 (<1%)
<b>傷害,中毒および処置合併症</b>	<b>7 (1%)</b>	<b>0</b>
サンバーン	3 (<1%)	0
創傷出血	2 (<1%)	0
リコール現象	1 (<1%)	0
熱傷	1 (<1%)	0
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>7 (1%)</b>	<b>0</b>
無月経	3 (<1%)	0
萎縮性外陰陰炎	1 (<1%)	0
月経困難症	1 (<1%)	0
勃起不全	1 (<1%)	0
血性乳頭滲出液	1 (<1%)	0
性機能不全	1 (<1%)	0
<b>内分泌障害</b>	<b>4 (&lt;1%)</b>	<b>0</b>
甲状腺機能低下症	2 (<1%)	0
甲状腺機能亢進症	1 (<1%)	0
性腺機能低下	1 (<1%)	0
<b>先天性,家族性および遺伝性障害</b>	<b>3 (&lt;1%)</b>	<b>0</b>
毛包性角化症	3 (<1%)	0
<b>免疫系障害</b>	<b>1 (&lt;1%)</b>	<b>0</b>
複合アレルギー	1 (<1%)	0

データカットオフ：2014年4月 (MEK116513試験)  
2013年8月 (MEK115306試験)

3) BRAF V600E/K変異を有する再発ハイリスクの悪性黒色腫の術後患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (F2301試験、n=435) における副作用の種類別発現状況一覧

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
発現例数	398(91.5%)	136(31.3%)	結節性紅斑	13(3.0%)	2(0.5%)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>326(74.9%)</b>	<b>41(9.4%)</b>	脂肪織炎	12(2.8%)	1(0.2%)
発熱	244(56.1%)	21(4.8%)	過角化	11(2.5%)	0
疲労	170(39.1%)	16(3.7%)	全身性そう痒症	11(2.5%)	1(0.2%)
悪寒	155(35.6%)	6(1.4%)	光線過敏性反応	9(2.1%)	0
インフルエンザ様疾患	45(10.3%)	2(0.5%)	光線角化症	8(1.8%)	0
無力症	43(9.9%)	0	湿疹	7(1.6%)	0
末梢性浮腫	38(8.7%)	1(0.2%)	毛質異常	7(1.6%)	0
倦怠感	13(3.0%)	0	全身性皮疹	7(1.6%)	0
粘膜の炎症	5(1.1%)	0	蕁麻疹	7(1.6%)	1(0.2%)
疼痛	5(1.1%)	0	皮膚炎	6(1.4%)	0
乾燥症	5(1.1%)	0	紅斑性皮疹	6(1.4%)	0
末梢腫脹	3(0.7%)	0	皮膚亀裂	6(1.4%)	0
嚢胞	2(0.5%)	0	全身紅斑	5(1.1%)	0
低体温	2(0.5%)	0	丘疹性皮疹	5(1.1%)	0
粘膜乾燥	2(0.5%)	0	皮膚病変	5(1.1%)	0
小結節	2(0.5%)	0	毛孔性角化症	4(0.9%)	0
口渇	2(0.5%)	0	皮膚疼痛	4(0.9%)	0
腋窩痛	1(0.2%)	0	掌蹠角皮症	4(0.9%)	0
胸痛	1(0.2%)	0	乾癬	4(0.9%)	0
不快感	1(0.2%)	0	顔面腫脹	4(0.9%)	0
顔面浮腫	1(0.2%)	0	尋常性白斑	4(0.9%)	0
熱感	1(0.2%)	0	冷汗	3(0.7%)	0
体温変動感	1(0.2%)	0	爪の障害	3(0.7%)	0
不明確な障害	1(0.2%)	0	丘疹	3(0.7%)	0
治癒不良	1(0.2%)	0	脂漏性皮膚炎	3(0.7%)	0
炎症	1(0.2%)	0	皮膚障害	3(0.7%)	0
局所腫脹	1(0.2%)	0	皮膚腫瘤	3(0.7%)	0
限局性浮腫	1(0.2%)	0	皮膚局面	3(0.7%)	0
乳頭炎	1(0.2%)	0	多形紅斑	2(0.5%)	0
全身性炎症反応症候群	1(0.2%)	1(0.2%)	間擦疹	2(0.5%)	0
体温調節障害	1(0.2%)	0	そう痒性皮疹	2(0.5%)	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>284(65.3%)</b>	<b>10(2.3%)</b>	皮膚肥厚	2(0.5%)	0
発疹	98(22.5%)	0	皮膚反応	2(0.5%)	0
ざ瘡様皮膚炎	50(11.5%)	2(0.5%)	日光皮膚炎	2(0.5%)	0
皮膚乾燥	47(10.8%)	0	光線性弾性線維症	1(0.2%)	0
紅斑	35(8.0%)	0	円形脱毛症	1(0.2%)	0
そう痒症	29(6.7%)	0	アンドロゲン性脱毛症	1(0.2%)	0
斑状丘疹状皮疹	29(6.7%)	1(0.2%)	血性水疱	1(0.2%)	0
脱毛症	23(5.3%)	0	皮膚サルコイドーシス	1(0.2%)	0
多汗症	23(5.3%)	0	水疱性皮膚炎	1(0.2%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	23(5.3%)	1(0.2%)	薬疹	1(0.2%)	0
寝汗	19(4.4%)	0	斑状出血	1(0.2%)	0
斑状皮疹	16(3.7%)	2(0.5%)	毛髪成長異常	1(0.2%)	0
ざ瘡	13(3.0%)	0	過敏性血管炎	1(0.2%)	0
			貧毛症	1(0.2%)	0

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
斑	1(0.2%)	0	消化器痛	1(0.2%)	0
睫毛眉毛脱落症	1(0.2%)	0	血便排泄	1(0.2%)	0
汗疹	1(0.2%)	0	腸間膜脂肪織炎	1(0.2%)	0
爪ジストロフィー	1(0.2%)	0	口腔内出血	1(0.2%)	0
爪毒性	1(0.2%)	0	非感染性歯肉炎	1(0.2%)	0
結節性発疹	1(0.2%)	1(0.2%)	嚙下痛	1(0.2%)	0
爪痛	1(0.2%)	0	口腔知覚不全	1(0.2%)	0
爪甲剥離症	1(0.2%)	0	口腔内痛	1(0.2%)	0
紫斑	1(0.2%)	0	腭毒性	1(0.2%)	1(0.2%)
小水疱性皮疹	1(0.2%)	0	歯の知覚過敏	1(0.2%)	0
酒さ	1(0.2%)	0	歯の障害	1(0.2%)	0
脂腺過形成	1(0.2%)	0	<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>173(39.8%)</b>	<b>7(1.6%)</b>
皮膚萎縮	1(0.2%)	0	関節痛	98(22.5%)	2(0.5%)
皮膚色素脱失	1(0.2%)	0	筋肉痛	55(12.6%)	1(0.2%)
皮膚腫脹	1(0.2%)	1(0.2%)	四肢痛	30(6.9%)	0
日光黒子	1(0.2%)	0	筋痙縮	21(4.8%)	0
<b>胃腸障害</b>	<b>242(55.6%)</b>	<b>12(2.8%)</b>	背部痛	9(2.1%)	0
悪心	140(32.2%)	4(0.9%)	関節腫脹	9(2.1%)	0
下痢	101(23.2%)	3(0.7%)	筋骨格痛	8(1.8%)	0
嘔吐	95(21.8%)	4(0.9%)	頸部痛	4(0.9%)	0
口内乾燥	30(6.9%)	0	筋力低下	3(0.7%)	1(0.2%)
便秘	25(5.7%)	0	筋骨格硬直	3(0.7%)	0
腹痛	16(3.7%)	0	横紋筋融解症	3(0.7%)	2(0.5%)
上腹部痛	16(3.7%)	0	関節炎	2(0.5%)	0
口内炎	16(3.7%)	1(0.2%)	骨痛	2(0.5%)	0
消化不良	12(2.8%)	0	ミオパチー	2(0.5%)	1(0.2%)
口腔内潰瘍形成	11(2.5%)	0	関節障害	1(0.2%)	0
胃食道逆流性疾患	5(1.1%)	1(0.2%)	骨病変	1(0.2%)	0
腹部膨満	4(0.9%)	0	側腹部痛	1(0.2%)	0
アフタ性潰瘍	4(0.9%)	0	四肢不快感	1(0.2%)	0
口唇炎	3(0.7%)	0	筋骨格系胸痛	1(0.2%)	0
大腸炎	3(0.7%)	1(0.2%)	多発性関節炎	1(0.2%)	0
鼓腸	3(0.7%)	0	リウマトイド結節	1(0.2%)	0
胃炎	2(0.5%)	0	滑膜炎	1(0.2%)	0
歯肉出血	2(0.5%)	0	腱痛	1(0.2%)	0
舌痛	2(0.5%)	0	<b>神経系障害</b>	<b>169(38.9%)</b>	<b>16(3.7%)</b>
痔核	2(0.5%)	0	頭痛	120(27.6%)	6(1.4%)
レッチング	2(0.5%)	0	浮動性めまい	24(5.5%)	2(0.5%)
腹部不快感	1(0.2%)	0	味覚異常	24(5.5%)	0
下腹部痛	1(0.2%)	0	嗜眠	7(1.6%)	1(0.2%)
腹部硬直	1(0.2%)	0	片頭痛	6(1.4%)	1(0.2%)
腹部圧痛	1(0.2%)	0	錯感覚	5(1.1%)	2(0.5%)
呼気臭	1(0.2%)	0	失神	5(1.1%)	2(0.5%)
慢性咬頬	1(0.2%)	0	振戦	5(1.1%)	0
齲歯	1(0.2%)	0	注意力障害	4(0.9%)	0
嚙下障害	1(0.2%)	0	末梢性ニューロパチー	4(0.9%)	0
変色便	1(0.2%)	0	記憶障害	3(0.7%)	0
胃腸障害	1(0.2%)	0	失神寸前の状態	3(0.7%)	0

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
健忘	2(0.5%)	0	血中リン減少	1(0.2%)	0
顔面麻痺	2(0.5%)	2(0.5%)	血中カリウム増加	1(0.2%)	0
知覚過敏	2(0.5%)	0	血中ナトリウム減少	1(0.2%)	0
感覚鈍麻	2(0.5%)	0	血中甲状腺刺激ホルモン	1(0.2%)	0
神経痛	2(0.5%)	0	血中トリグリセリド増加	1(0.2%)	0
下肢静止不能症候群	2(0.5%)	0	腎クレアチニン・クリアランス増加	1(0.2%)	0
感覚障害	2(0.5%)	0	心電図QT延長	1(0.2%)	1(0.2%)
視野欠損	2(0.5%)	0	心電図T波逆転	1(0.2%)	0
味覚消失	1(0.2%)	0	糸球体濾過率異常	1(0.2%)	0
前向き健忘	1(0.2%)	0	ヘモグロビン減少	1(0.2%)	0
平衡障害	1(0.2%)	0	国際標準比増加	1(0.2%)	0
灼熱感	1(0.2%)	0	腸通過時間延長	1(0.2%)	0
認知障害	1(0.2%)	0	眼圧上昇	1(0.2%)	0
脱髄性多発ニューロパチー	1(0.2%)	1(0.2%)	肝機能検査値上昇	1(0.2%)	1(0.2%)
構語障害	1(0.2%)	0	リンパ球百分率増加	1(0.2%)	0
筋緊張亢進	1(0.2%)	0	単球百分率増加	1(0.2%)	0
意識消失	1(0.2%)	1(0.2%)	隣酵素増加	1(0.2%)	0
髄膜神経根炎	1(0.2%)	1(0.2%)	トロポニン増加	1(0.2%)	1(0.2%)
嗅覚錯誤	1(0.2%)	0	体重増加	1(0.2%)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1(0.2%)	0	<b>眼障害</b>	<b>78(17.9%)</b>	<b>6(1.4%)</b>
末梢性感覚ニューロパチー	1(0.2%)	0	霧視	22(5.1%)	2(0.5%)
痙攣発作	1(0.2%)	1(0.2%)	眼乾燥	16(3.7%)	0
傾眠	1(0.2%)	0	眼痛	7(1.6%)	0
緊張性頭痛	1(0.2%)	0	ぶどう膜炎	6(1.4%)	1(0.2%)
<b>臨床検査</b>	<b>132(30.3%)</b>	<b>40(9.2%)</b>	羞明	5(1.1%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	57(13.1%)	15(3.4%)	網脈絡膜症	4(0.9%)	1(0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	51(11.7%)	14(3.2%)	眼充血	4(0.9%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	28(6.4%)	2(0.5%)	視力低下	4(0.9%)	1(0.2%)
駆出率減少	20(4.6%)	0	眼瞼浮腫	3(0.7%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	17(3.9%)	0	視神経乳頭浮腫	3(0.7%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12(2.8%)	7(1.6%)	網膜剥離	3(0.7%)	1(0.2%)
C-反応性蛋白増加	11(2.5%)	0	硝子体浮遊物	3(0.7%)	0
好中球数減少	10(2.3%)	2(0.5%)	結膜充血	2(0.5%)	0
白血球数減少	9(2.1%)	2(0.5%)	眼の障害	2(0.5%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8(1.8%)	2(0.5%)	眼部腫脹	2(0.5%)	0
体温上昇	8(1.8%)	0	虹彩炎	2(0.5%)	1(0.2%)
体重減少	8(1.8%)	0	黄斑浮腫	2(0.5%)	1(0.2%)
血小板数減少	5(1.1%)	1(0.2%)	光視症	2(0.5%)	0
肝酵素上昇	4(0.9%)	0	硝子体剥離	2(0.5%)	0
血中クレアチニン増加	3(0.7%)	0	眼瞼炎	1(0.2%)	0
血圧上昇	3(0.7%)	1(0.2%)	失明	1(0.2%)	0
リンパ球数減少	3(0.7%)	2(0.5%)	脈絡網膜障害	1(0.2%)	0
リパーゼ増加	2(0.5%)	2(0.5%)	黄斑網膜色素上皮剥離	1(0.2%)	0
血小板数増加	2(0.5%)	0	網膜色素上皮剥離	1(0.2%)	0
トランスアミナーゼ上昇	2(0.5%)	1(0.2%)	異常3色覚	1(0.2%)	0
アミラーゼ増加	1(0.2%)	1(0.2%)	眼球浮腫	1(0.2%)	0
血中アルブミン減少	1(0.2%)	0	眼そう痒症	1(0.2%)	0
血中ブドウ糖増加	1(0.2%)	1(0.2%)	眼の異物感	1(0.2%)	0

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
緑内障	1(0.2%)	0	<b>感染症および寄生虫症</b>	66(15.2%)	5(1.1%)
虹彩毛様体炎	1(0.2%)	0	毛包炎	16(3.7%)	0
涙液分泌低下	1(0.2%)	0	膿疱性皮膚疹	12(2.8%)	0
流涙増加	1(0.2%)	0	結膜炎	5(1.1%)	0
黄斑円孔	1(0.2%)	0	インフルエンザ	5(1.1%)	0
高眼圧症	1(0.2%)	0	爪囲炎	5(1.1%)	0
網膜変性	1(0.2%)	0	尿路感染	4(0.9%)	0
網膜出血	1(0.2%)	0	口腔ヘルペス	3(0.7%)	0
網膜肥厚	1(0.2%)	0	上気道感染	3(0.7%)	0
網膜症	1(0.2%)	0	蜂巣炎	2(0.5%)	1(0.2%)
網膜分離症	1(0.2%)	0	胃腸炎	2(0.5%)	0
網膜下液	1(0.2%)	0	歯肉炎	2(0.5%)	0
視力障害	1(0.2%)	0	下気道感染	2(0.5%)	1(0.2%)
<b>呼吸器,胸郭および縦隔障害</b>	78(17.9%)	3(0.7%)	鼻炎	2(0.5%)	0
咳嗽	29(6.7%)	0	口角口唇炎	1(0.2%)	0
鼻出血	23(5.3%)	0	皮膚皮下組織炎	1(0.2%)	1(0.2%)
呼吸困難	15(3.4%)	0	丹毒	1(0.2%)	0
口腔咽頭痛	11(2.5%)	0	熱性感染症	1(0.2%)	1(0.2%)
労作性呼吸困難	5(1.1%)	0	真菌感染	1(0.2%)	0
鼻漏	4(0.9%)	0	せつ	1(0.2%)	0
発声障害	3(0.7%)	1(0.2%)	消化管感染	1(0.2%)	0
鼻閉	2(0.5%)	0	ヘリコバクター感染	1(0.2%)	0
鼻の炎症	2(0.5%)	0	帯状疱疹	1(0.2%)	0
鼻潰瘍	2(0.5%)	0	麦粒腫	1(0.2%)	0
喉頭の炎症	1(0.2%)	0	限局性感染	1(0.2%)	0
鼻部不快感	1(0.2%)	0	爪感染	1(0.2%)	0
鼻乾燥	1(0.2%)	0	鼻咽頭炎	1(0.2%)	0
呼吸時疼痛	1(0.2%)	0	好中球減少性感染	1(0.2%)	1(0.2%)
咽頭紅斑	1(0.2%)	0	口腔カンジダ症	1(0.2%)	0
肺塞栓症	1(0.2%)	1(0.2%)	咽頭炎	1(0.2%)	0
肺肉芽腫	1(0.2%)	0	肺炎	1(0.2%)	0
肺高血圧症	1(0.2%)	0	気道感染	1(0.2%)	0
呼吸系ガス交換障害	1(0.2%)	1(0.2%)	網膜炎	1(0.2%)	0
副鼻腔うっ血	1(0.2%)	0	皮膚感染	1(0.2%)	0
副鼻腔痛	1(0.2%)	0	足部白癬	1(0.2%)	0
喘鳴	1(0.2%)	0	歯膿瘍	1(0.2%)	0
<b>代謝および栄養障害</b>	72(16.6%)	13(3.0%)	外陰腔真菌感染	1(0.2%)	0
食欲減退	43(9.9%)	2(0.5%)	<b>血管障害</b>	55(12.6%)	19(4.4%)
低リン酸血症	8(1.8%)	3(0.7%)	高血圧	27(6.2%)	15(3.4%)
高血糖	7(1.6%)	4(0.9%)	低血圧	11(2.5%)	3(0.7%)
低カリウム血症	7(1.6%)	2(0.5%)	潮紅	7(1.6%)	0
低ナトリウム血症	6(1.4%)	3(0.7%)	リンパ浮腫	6(1.4%)	1(0.2%)
脱水	4(0.9%)	0	ほてり	5(1.1%)	0
低カルシウム血症	2(0.5%)	0	レイノー現象	2(0.5%)	0
高カリウム血症	1(0.2%)	0	起立性低血圧	1(0.2%)	0
低アルブミン血症	1(0.2%)	0	血管閉塞	1(0.2%)	0
低マグネシウム血症	1(0.2%)	0	<b>血液およびリンパ系障害</b>	53(12.2%)	23(5.3%)
多飲症	1(0.2%)	0	好中球減少症	34(7.8%)	18(4.1%)

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
白血球減少症	13(3.0%)	2(0.5%)	卵巣嚢胞	1(0.2%)	0
血小板減少症	13(3.0%)	1(0.2%)	女性外陰部潰瘍	1(0.2%)	1(0.2%)
貧血	12(2.8%)	1(0.2%)	<b>耳および迷路障害</b>	<b>13(3.0%)</b>	<b>0</b>
リンパ球減少症	11(2.5%)	2(0.5%)	回転性めまい	9(2.1%)	0
発熱性好中球減少症	2(0.5%)	2(0.5%)	耳鳴	2(0.5%)	0
白血球増加症	1(0.2%)	0	耳痛	1(0.2%)	0
リンパ節痛	1(0.2%)	0	聴力低下	1(0.2%)	0
リンパ節症	1(0.2%)	0	<b>腎および尿路障害</b>	<b>13(3.0%)</b>	<b>3(0.7%)</b>
リンパ系障害	1(0.2%)	0	頻尿	3(0.7%)	0
汎血球減少症	1(0.2%)	1(0.2%)	蛋白尿	2(0.5%)	0
<b>良性,悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)</b>	<b>27(6.2%)</b>	<b>4(0.9%)</b>	急性腎障害	1(0.2%)	1(0.2%)
脂漏性角化症	10(2.3%)	0	着色尿	1(0.2%)	0
基底細胞癌	5(1.1%)	1(0.2%)	排尿困難	1(0.2%)	0
アクロコルドン	3(0.7%)	0	血尿	1(0.2%)	0
メラノサイト性母斑	3(0.7%)	0	腎結石症	1(0.2%)	1(0.2%)
皮膚乳頭腫	3(0.7%)	0	ネフローゼ症候群	1(0.2%)	1(0.2%)
扁平上皮癌	3(0.7%)	2(0.5%)	夜間頻尿	1(0.2%)	0
ポーエン病	2(0.5%)	0	乏尿	1(0.2%)	0
棘細胞腫	1(0.2%)	0	腎不全	1(0.2%)	0
異形成母斑	1(0.2%)	0	尿路痛	1(0.2%)	0
子宮内膜腺癌	1(0.2%)	1(0.2%)	<b>心臓障害</b>	<b>9(2.1%)</b>	<b>0</b>
ケラトアカントーマ	1(0.2%)	1(0.2%)	心房細動	2(0.5%)	0
前立腺癌	1(0.2%)	1(0.2%)	動悸	2(0.5%)	0
皮膚有棘細胞癌	1(0.2%)	1(0.2%)	頻脈	2(0.5%)	0
<b>精神障害</b>	<b>26(6.0%)</b>	<b>1(0.2%)</b>	第二度房室ブロック	1(0.2%)	0
錯乱状態	6(1.4%)	0	右室不全	1(0.2%)	0
不眠症	6(1.4%)	0	心室性期外収縮	1(0.2%)	0
うつ病	4(0.9%)	1(0.2%)	<b>傷害,中毒および処置合併症</b>	<b>8(1.8%)</b>	<b>0</b>
気分変化	3(0.7%)	0	挫傷	2(0.5%)	0
不安	2(0.5%)	0	造影剤反応	1(0.2%)	0
睡眠障害	2(0.5%)	0	角膜擦過傷	1(0.2%)	0
抑うつ気分	1(0.2%)	0	眼の熱傷	1(0.2%)	0
リビドー減退	1(0.2%)	0	鼻部損傷	1(0.2%)	0
リビドー障害	1(0.2%)	0	紫液腫	1(0.2%)	0
持続性抑うつ障害	1(0.2%)	0	皮膚擦過傷	1(0.2%)	0
人格変化	1(0.2%)	0	サンバーン	1(0.2%)	0
落ち着きのなさ	1(0.2%)	0	<b>肝胆道系障害</b>	<b>6(1.4%)</b>	<b>3(0.7%)</b>
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>15(3.4%)</b>	<b>2(0.5%)</b>	肝細胞損傷	2(0.5%)	0
勃起不全	4(0.9%)	1(0.2%)	薬物性肝障害	1(0.2%)	1(0.2%)
月経困難症	2(0.5%)	0	肝毒性	1(0.2%)	1(0.2%)
腔の炎症	2(0.5%)	0	高ビリルビン血症	1(0.2%)	1(0.2%)
無月経	1(0.2%)	0	高トランスアミナーゼ血症	1(0.2%)	0
亀頭包皮炎	1(0.2%)	0	<b>先天性,家族性および遺伝性障害</b>	<b>1(0.2%)</b>	<b>0</b>
乳房痛	1(0.2%)	0	毛包性角化症	1(0.2%)	0
子宮頸部上皮異形成	1(0.2%)	0	<b>免疫系障害</b>	<b>1(0.2%)</b>	<b>0</b>
子宮内膜肥厚	1(0.2%)	0	季節性アレルギー	1(0.2%)	0
月経過多	1(0.2%)	0			
希発月経	1(0.2%)	0			

データカットオフ：2017年6月

4) 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を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験 (E2201試験、n=93) における副作用の種類別発現状況一覧

	1次治療 (n=36)				2~4次治療 (n=57)				1次治療+2~4次治療 (n=93)			
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発現例数	32	88.9	13	36.1	51	89.5	21	36.8	83	89.2	34	36.6
<b>血液およびリンパ系障害</b>	7	19.4	3	8.3	16	28.1	7	12.3	23	24.7	10	10.8
貧血	4	11.1	0		7	12.3	1	1.8	11	11.8	1	1.1
好中球減少症	1	2.8	1	2.8	10	17.5	5	8.8	11	11.8	6	6.5
白血球減少症	1	2.8	0		4	7	2	3.5	5	5.4	2	2.2
血小板減少症	0		0		4	7	1	1.8	4	4.3	1	1.1
発熱性好中球減少症	0		0		1	1.8	1	1.8	1	1.1	1	1.1
リンパ球減少症	1	2.8	1	2.8	0		0		1	1.1	1	1.1
汎血球減少症	1	2.8	1	2.8	0		0		1	1.1	1	1.1
<b>心臓障害</b>	1	2.8	0		4	7	1	1.8	5	5.4	1	1.1
徐脈	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
左室機能不全	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
左室肥大	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
洞性頻脈	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
心室性期外収縮	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
心室細動	0		0		1	1.8	1	1.8	1	1.1	1	1.1
<b>耳および迷路障害</b>	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
回転性めまい	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
<b>眼障害</b>	9	25	0		9	15.8	1	1.8	18	19.4	1	1.1
眼乾燥	0		0		4	7	0		4	4.3	0	
視力低下	1	2.8	0		3	5.3	0		4	4.3	0	
視力障害	1	2.8	0		2	3.5	1	1.8	3	3.2	1	1.1
眼痛	0		0		2	3.5	0		2	2.2	0	
流涙増加	0		0		2	3.5	0		2	2.2	0	
眼充血	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
眼窩周囲浮腫	2	5.6	0		0		0		2	2.2	0	
光視症	2	5.6	0		0		0		2	2.2	0	
網膜色素上皮剥離	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
上強膜炎	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
眼の異常感覚	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
眼そう痒症	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
眼部腫脹	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
網膜剥離	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
網膜ジストロフィー	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
霧視	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
<b>胃腸障害</b>	20	55.6	2	5.6	32	56.1	1	1.8	52	55.9	3	3.2
悪心	15	41.7	0		21	36.8	0		36	38.7	0	
嘔吐	8	22.2	1	2.8	17	29.8	0		25	26.9	1	1.1
下痢	8	22.2	1	2.8	12	21.1	1	1.8	20	21.5	2	2.2
便秘	3	8.3	0		4	7	0		7	7.5	0	
上腹部痛	0		0		5	8.8	0		5	5.4	0	
腹痛	3	8.3	0		1	1.8	0		4	4.3	0	
口内乾燥	2	5.6	0		1	1.8	0		3	3.2	0	
下腹部痛	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
消化不良	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	

	1次治療 (n=36)				2~4次治療 (n=57)				1次治療+2~4次治療 (n=93)			
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼓腸	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
胃障害	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
胃腸毒性	1	2.8	1	2.8	0		0		1	1.1	1	1.1
胃食道逆流性疾患	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
嚥下痛	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
口腔障害	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
急性膵炎	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>27</b>	<b>75</b>	<b>3</b>	<b>8.3</b>	<b>37</b>	<b>64.9</b>	<b>2</b>	<b>3.5</b>	<b>64</b>	<b>68.8</b>	<b>5</b>	<b>5.4</b>
発熱	21	58.3	3	8.3	25	43.9	1	1.8	46	49.5	4	4.3
末梢性浮腫	7	19.4	0		11	19.3	0		18	19.4	0	
悪寒	8	22.2	0		8	14	1	1.8	16	17.2	1	1.1
無力症	3	8.3	0		13	22.8	0		16	17.2	0	
疲労	6	16.7	0		6	10.5	1	1.8	12	12.9	1	1.1
倦怠感	3	8.3	0		2	3.5	0		5	5.4	0	
粘膜の炎症	1	2.8	0		3	5.3	0		4	4.3	0	
乾燥症	0		0		4	7	0		4	4.3	0	
インフルエンザ様疾患	2	5.6	0		1	1.8	0		3	3.2	0	
高熱	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
浮腫	0		0		2	3.5	0		2	2.2	0	
嚢胞	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
冷感	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
全身性浮腫	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
炎症	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
疼痛	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
全身性炎症反応症候群	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
口渇	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
<b>肝胆道系障害</b>	<b>0</b>		<b>0</b>		<b>1</b>	<b>1.8</b>	<b>0</b>		<b>1</b>	<b>1.1</b>	<b>0</b>	
肝細胞損傷	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>0</b>		<b>0</b>		<b>9</b>	<b>15.8</b>	<b>0</b>		<b>9</b>	<b>9.7</b>	<b>0</b>	
毛包炎	0		0		3	5.3	0		3	3.2	0	
蜂巣炎	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
結膜炎	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
ヘルペスウイルス感染	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
肺炎	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
膿疱性皮疹	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
鼻炎	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>1</b>	<b>2.8</b>	<b>0</b>		<b>3</b>	<b>5.3</b>	<b>0</b>		<b>4</b>	<b>4.3</b>	<b>0</b>	
創傷	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
眼の熱傷	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
熱傷	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
<b>臨床検査</b>	<b>7</b>	<b>19.4</b>	<b>4</b>	<b>11.1</b>	<b>28</b>	<b>49.1</b>	<b>8</b>	<b>14</b>	<b>35</b>	<b>37.6</b>	<b>12</b>	<b>12.9</b>
駆出率減少	3	8.3	2	5.6	5	8.8	2	3.5	8	8.6	4	4.3
血中アルカリホスファターゼ増加	1	2.8	0		6	10.5	0		7	7.5	0	
体重減少	1	2.8	0		6	10.5	0		7	7.5	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	8.3	2	5.6	3	5.3	1	1.8	6	6.5	3	3.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	5.6	1	2.8	4	7	1	1.8	6	6.5	2	2.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	2.8	0		5	8.8	0		6	6.5	0	

	1次治療 (n=36)				2~4次治療 (n=57)				1次治療+2~4次治療 (n=93)			
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中クレアチニン増加	1	2.8	0		3	5.3	1	1.8	4	4.3	1	1.1
体重増加	1	2.8	1	2.8	4	7	1	1.8	5	5.4	2	2.2
アミラーゼ増加	0		0		2	3.5	1	1.8	2	2.2	1	1.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		2	3.5	2	3.5	2	2.2	2	2.2
リパーゼ増加	0		0		2	3.5	0		2	2.2	0	
血中ビリルビン増加	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
血中尿素増加	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
リンパ球数減少	1	2.8	1	2.8	0		0		1	1.1	1	1.1
好中球数減少	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
血小板数減少	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
トランスアミナーゼ上昇	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
白血球数減少	1	2.8	1	2.8	0		0		1	1.1	1	1.1
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>10</b>	<b>27.8</b>	<b>3</b>	<b>8.3</b>	<b>15</b>	<b>26.3</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>25</b>	<b>26.9</b>	<b>7</b>	<b>7.5</b>
食欲減退	7	19.4	0		10	17.5	0		17	18.3	0	
低ナトリウム血症	4	11.1	1	2.8	1	1.8	1	1.8	5	5.4	2	2.2
脱水	2	5.6	1	2.8	2	3.5	2	3.5	4	4.3	3	3.2
低カリウム血症	2	5.6	0		1	1.8	0		3	3.2	0	
低リン酸血症	2	5.6	1	2.8	1	1.8	0		3	3.2	1	1.1
高血糖	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
高カルシウム血症	0		0		1	1.8	1	1.8	1	1.1	1	1.1
低マグネシウム血症	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
食欲亢進	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>9</b>	<b>25</b>	<b>1</b>	<b>2.8</b>	<b>13</b>	<b>22.8</b>	<b>0</b>	<b></b>	<b>22</b>	<b>23.7</b>	<b>1</b>	<b>1.1</b>
筋肉痛	4	11.1	0		5	8.8	0		9	9.7	0	
関節痛	1	2.8	0		6	10.5	0		7	7.5	0	
筋痙縮	3	8.3	0		4	7	0		7	7.5	0	
四肢痛	2	5.6	1	2.8	1	1.8	0		3	3.2	1	1.1
関節炎	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
関節硬直	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
変形性関節症	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)</b>	<b>2</b>	<b>5.6</b>	<b>0</b>	<b></b>	<b>3</b>	<b>5.3</b>	<b>1</b>	<b>1.8</b>	<b>5</b>	<b>5.4</b>	<b>1</b>	<b>1.1</b>
皮膚乳頭腫	0		0		2	3.5	0		2	2.2	0	
線維性組織球腫	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
メラノサイト性母斑	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
脂漏性角化症	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
扁平上皮癌	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
皮膚有棘細胞癌	0		0		1	1.8	1	1.8	1	1.1	1	1.1
<b>神経系障害</b>	<b>7</b>	<b>19.4</b>	<b>1</b>	<b>2.8</b>	<b>9</b>	<b>15.8</b>	<b>1</b>	<b>1.8</b>	<b>16</b>	<b>17.2</b>	<b>2</b>	<b>2.2</b>
浮動性めまい	1	2.8	0		4	7	0		5	5.4	0	
味覚異常	1	2.8	0		4	7	0		5	5.4	0	
頭痛	2	5.6	0		3	5.3	0		5	5.4	0	
片頭痛	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
平衡障害	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
末梢性ニューロパチー	0		0		1	1.8	1	1.8	1	1.1	1	1.1
末梢性感覚ニューロパチー	1	2.8	1	2.8	0		0		1	1.1	1	1.1
失神	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	

	1次治療 (n=36)				2~4次治療 (n=57)				1次治療+2~4次治療 (n=93)			
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
振戦	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
<b>精神障害</b>	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
錯乱状態	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
うつ病	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
<b>腎および尿路障害</b>	1	2.8	0		3	5.3	2	3.5	4	4.3	2	2.2
尿細管間質性腎炎	0		0		2	3.5	2	3.5	2	2.2	2	2.2
排尿困難	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
血尿	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
膀胱出血	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	3	8.3	0		7	12.3	0		10	10.8	0	
咳嗽	0		0		2	3.5	0		2	2.2	0	
鼻出血	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
呼吸困難	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
鼻閉	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
鼻乾燥	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
肺臓炎	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
湿性咳嗽	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
上気道の炎症	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	23	63.9	1	2.8	33	57.9	2	3.5	56	60.2	3	3.2
皮膚乾燥	8	22.2	0		17	29.8	1	1.8	25	26.9	1	1.1
発疹	5	13.9	0		8	14	0		13	14	0	
そう痒症	4	11.1	1	2.8	6	10.5	0		10	10.8	1	1.1
紅斑	4	11.1	0		4	7	0		8	8.6	0	
脱毛症	1	2.8	0		6	10.5	0		7	7.5	0	
過角化	0		0		6	10.5	1	1.8	6	6.5	1	1.1
全身性皮疹	1	2.8	0		4	7	1	1.8	5	5.4	1	1.1
光線角化症	3	8.3	0		1	1.8	0		4	4.3	0	
湿疹	1	2.8	0		2	3.5	0		3	3.2	0	
結節性紅斑	1	2.8	0		2	3.5	1	1.8	3	3.2	1	1.1
毛質異常	0		0		3	5.3	0		3	3.2	0	
多汗症	1	2.8	0		2	3.5	0		3	3.2	0	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	2.8	0		2	3.5	0		3	3.2	0	
全身性そう痒症	0		0		3	5.3	1	1.8	3	3.2	1	1.1
丘疹性皮疹	2	5.6	0		1	1.8	0		3	3.2	0	
爪の障害	0		0		2	3.5	0		2	2.2	0	
丘疹	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
斑状皮疹	2	5.6	0		0		0		2	2.2	0	
酒さ	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
脂漏性皮膚炎	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
皮膚病変	1	2.8	0		1	1.8	0		2	2.2	0	
ざ瘡	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
皮膚症	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
毛髪変色	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
多毛症	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
特発性滴状色素減少症	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
嵌入爪	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
毛孔性角化症	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	

	1次治療 (n=36)				2~4次治療 (n=57)				1次治療+2~4次治療 (n=93)			
	全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上		全グレード		グレード3以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
睫毛眉毛脱落症	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
稗粒腫	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
結節性発疹	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
爪痛	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
爪破損	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
爪甲脱落症	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
皮膚疼痛	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
手掌紅斑	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
痒疹	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
乾癬	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
紫斑	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
斑状丘疹状皮疹	1	2.8	1	2.8	0		0		1	1.1	1	1.1
皮膚剥脱	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
皮膚亀裂	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
皮膚腫瘍	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
蕁麻疹	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
<b>血管障害</b>	<b>4</b>	<b>11.1</b>	<b>2</b>	<b>5.6</b>	<b>5</b>	<b>8.8</b>	<b>0</b>		<b>9</b>	<b>9.7</b>	<b>2</b>	<b>2.2</b>
低血圧	3	8.3	2	5.6	2	3.5	0		5	5.4	2	2.2
潮紅	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
血腫	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	
ほてり	1	2.8	0		0		0		1	1.1	0	
血管炎	0		0		1	1.8	0		1	1.1	0	

データカットオフ：2016年8月

5) BRAF V600E変異を有する切除不能な進行・再発の希少癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験(X2201試験、n=196)における副作用の種類別発現状況一覧

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
発現例数	174(88.8)	65(33.2)	眼部不快感	1(0.5)	0
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>46(23.5)</b>	<b>15(7.7)</b>	眼精疲労	1(0.5)	0
好中球減少症	15(7.7)	8(4.1)	眼出血	1(0.5)	0
貧血	20(10.2)	2(1.0)	<b>胃腸障害</b>	<b>95(48.5)</b>	<b>5(2.6)</b>
白血球減少症	10(5.1)	2(1.0)	悪心	47(24.0)	2(1.0)
血小板減少症	12(6.1)	0	下痢	29(14.8)	2(1.0)
リンパ球減少症	1(0.5)	1(0.5)	嘔吐	24(12.2)	3(1.5)
リンパ節症	3(1.5)	0	口内乾燥	21(10.7)	0
骨髄肉芽腫	2(1.0)	0	便秘	15(7.7)	0
縦隔リンパ節腫脹	1(0.5)	1(0.5)	腹痛	5(2.6)	0
自己免疫性溶血性貧血	1(0.5)	1(0.5)	上腹部痛	2(1.0)	0
<b>心臓障害</b>	<b>13(6.6)</b>	<b>1(0.5)</b>	口内炎	8(4.1)	0
頻脈	2(1.0)	0	消化不良	4(2.0)	0
心房細動	1(0.5)	0	胃食道逆流性疾患	5(2.6)	0
動悸	1(0.5)	0	腹部膨満	2(1.0)	0
伝導障害	1(0.5)	0	歯肉出血	1(0.5)	0
徐脈	1(0.5)	0	口腔知覚不全	1(0.5)	0
心筋症	2(1.0)	0	口腔内出血	1(0.5)	0
心嚢液貯留	1(0.5)	0	非感染性歯肉炎	1(0.5)	0
洞性徐脈	1(0.5)	0	口腔内痛	1(0.5)	0
心室性不整脈	2(1.0)	0	口の錯感覚	1(0.5)	0
心室性期外収縮	1(0.5)	0	歯周病	2(1.0)	0
第一度房室ブロック	2(1.0)	0	排便困難	1(0.5)	0
心筋炎	2(1.0)	1(0.5)	痔出血	1(0.5)	0
期外収縮	1(0.5)	0	メレナ	1(0.5)	0
<b>耳および迷路障害</b>	<b>3(1.5)</b>	<b>0</b>	直腸出血	1(0.5)	0
回転性めまい	2(1.0)	0	<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>119(60.7)</b>	<b>15(7.7)</b>
耳痛	1(0.5)	0	発熱	82(41.8)	7(3.6)
<b>内分泌障害</b>	<b>3(1.5)</b>	<b>0</b>	悪寒	51(26.0)	1(0.5)
甲状腺機能低下症	1(0.5)	0	疲労	53(27.0)	5(2.6)
アンドロゲン欠乏症	1(0.5)	0	無力症	9(4.6)	1(0.5)
甲状腺障害	1(0.5)	0	末梢性浮腫	25(12.8)	0
<b>眼障害</b>	<b>28(14.3)</b>	<b>1(0.5)</b>	インフルエンザ様疾患	4(2.0)	0
霧視	12(6.1)	0	倦怠感	6(3.1)	0
ドライアイ	4(2.0)	0	粘膜の炎症	7(3.6)	0
視力障害	4(2.0)	0	疼痛	1(0.5)	0
羞明	3(1.5)	0	乾燥症	2(1.0)	0
ぶどう膜炎	3(1.5)	1(0.5)	冷感	2(1.0)	0
流涙増加	1(0.5)	0	小結節	2(1.0)	0
硝子体浮遊物	2(1.0)	0	浮腫	1(0.5)	0
光視症	1(0.5)	0	口渇	1(0.5)	0
結膜出血	3(1.5)	0	顔面浮腫	1(0.5)	0
眼瞼浮腫	1(0.5)	0	体温変動感	1(0.5)	0
虹彩炎	1(0.5)	0	脂肪壊死	1(0.5)	1(0.5)
黄斑浮腫	1(0.5)	0	非心臓性胸痛	2(1.0)	0
眼刺激	1(0.5)	0	温度変化不耐症	1(0.5)	0

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
顔面痛	1(0.5)	0	心電図QT延長	7(3.6)	1(0.5)
歩行障害	1(0.5)	0	トランスアミナーゼ上昇	3(1.5)	3(1.5)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>4(2.0)</b>	<b>1(0.5)</b>	血中ビリルビン増加	4(2.0)	1(0.5)
肝細胞融解	1(0.5)	1(0.5)	血中尿素増加	1(0.5)	0
高ビリルビン血症	3(1.5)	0	リパーゼ増加	2(1.0)	1(0.5)
<b>免疫系障害</b>	<b>1(0.5)</b>	<b>0</b>	血中テストステロン減少	3(1.5)	0
過敏症	1(0.5)	0	グリコヘモグロビン増加	3(1.5)	0
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>29(14.8)</b>	<b>3(1.5)</b>	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1(0.5)	0
毛包炎	8(4.1)	0	血中リン減少	1(0.5)	0
膿疱性皮疹	3(1.5)	0	血中尿酸増加	2(1.0)	0
結膜炎	4(2.0)	0	好中球数増加	2(1.0)	0
尿路感染	2(1.0)	1(0.5)	血中乳酸脱水素酵素減少	1(0.5)	0
爪囲炎	2(1.0)	0	血中エストロゲン減少	1(0.5)	0
口腔カンジダ症	1(0.5)	0	血中尿酸減少	1(0.5)	0
上気道感染	2(1.0)	0	呼吸数減少	1(0.5)	0
膿疱	1(0.5)	0	白血球数増加	1(0.5)	0
上咽頭炎	1(0.5)	0	<b>代謝および栄養障害</b>	<b>63(32.1)</b>	<b>10(5.1)</b>
カンジダ感染	1(0.5)	0	食欲減退	19(9.7)	0
蜂巣炎	2(1.0)	0	高血糖	31(15.8)	5(2.6)
真菌感染	1(0.5)	0	低ナトリウム血症	7(3.6)	3(1.5)
感染	1(0.5)	0	低リン血症	7(3.6)	3(1.5)
気管支炎	1(0.5)	0	低カリウム血症	1(0.5)	0
膀胱炎	1(0.5)	0	低アルブミン血症	6(3.1)	0
熱性感染症	1(0.5)	0	低カルシウム血症	2(1.0)	0
菌感染	2(1.0)	1(0.5)	低マグネシウム血症	4(2.0)	0
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頸管炎	1(0.5)	0	高カルシウム血症	1(0.5)	0
耳下腺炎	1(0.5)	0	高カリウム血症	1(0.5)	0
癩風	1(0.5)	1(0.5)	糖尿病	1(0.5)	1(0.5)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>3(1.5)</b>	<b>0</b>	食欲障害	1(0.5)	0
挫傷	2(1.0)	0	カルシウム欠乏	1(0.5)	0
転倒	1(0.5)	0	体液貯留	1(0.5)	0
<b>臨床検査</b>	<b>94(48.0)</b>	<b>26(13.3)</b>	高尿酸血症	1(0.5)	0
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)	低血糖	1(0.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	27(13.8)	4(2.0)	マグネシウム欠乏	1(0.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	20(10.2)	2(1.0)	<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>61(31.1)</b>	<b>3(1.5)</b>
駆出率減少	14(7.1)	1(0.5)	関節痛	23(11.7)	1(0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8(4.1)	3(1.5)	筋肉痛	30(15.3)	1(0.5)
白血球数減少	21(10.7)	3(1.5)	四肢痛	13(6.6)	0
好中球数減少	16(8.2)	8(4.1)	筋痙縮	6(3.1)	0
体重減少	3(1.5)	0	背部痛	4(2.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5(2.6)	0	関節腫脹	2(1.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	5(2.6)	0	筋力低下	2(1.0)	0
血中クレアチニン増加	5(2.6)	0	筋骨格痛	2(1.0)	0
血小板数減少	6(3.1)	0	頸部痛	1(0.5)	0
C-反応性蛋白増加	1(0.5)	1(0.5)	関節炎	1(0.5)	0
リンパ球数減少	4(2.0)	2(1.0)	横紋筋融解症	1(0.5)	1(0.5)
肝酵素上昇	1(0.5)	0	腱痛	1(0.5)	0
体重増加	4(2.0)	0	関節可動域低下	2(1.0)	0
			頸部腫瘍	1(0.5)	0

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
足底筋膜炎	1(0.5)	0	<b>生殖系および乳房障害</b>	1(0.5)	0
軟部組織腫瘍	1(0.5)	0	不規則月経	1(0.5)	0
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)</b>	17(8.7)	5(2.6)	<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	25(12.8)	1(0.5)
脂漏性角化症	2(1.0)	0	咳嗽	10(5.1)	0
基底細胞癌	7(3.6)	2(1.0)	鼻出血	6(3.1)	0
皮膚乳頭腫	2(1.0)	0	呼吸困難	5(2.6)	1(0.5)
扁平上皮癌	3(1.5)	0	口腔咽頭痛	1(0.5)	0
メラノサイト性母斑	1(0.5)	0	肺臓炎	1(0.5)	0
皮膚有棘細胞癌	3(1.5)	2(1.0)	鼻閉	1(0.5)	0
線維腫	1(0.5)	0	発声障害	1(0.5)	0
線維性組織球腫	1(0.5)	0	鼻乾燥	1(0.5)	0
子宮頸部腺癌	1(0.5)	0	肺塞栓症	1(0.5)	1(0.5)
膀胱新生物	1(0.5)	1(0.5)	肺水腫	1(0.5)	0
慢性リンパ性白血病	1(0.5)	1(0.5)	喉頭の炎症	1(0.5)	0
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1(0.5)	1(0.5)	筋肉芽腫	1(0.5)	0
<b>神経系障害</b>	40(20.4)	3(1.5)	気管支障害	1(0.5)	0
頭痛	25(12.8)	1(0.5)	間質性肺疾患	1(0.5)	0
浮動性めまい	6(3.1)	0	肺障害	1(0.5)	0
味覚不全	5(2.6)	0	胸水	1(0.5)	0
振戦	2(1.0)	0	<b>皮膚および皮下組織障害</b>	110(56.1)	7(3.6)
錯感覚	1(0.5)	0	発疹	41(20.9)	2(1.0)
失神	1(0.5)	1(0.5)	皮膚乾燥	26(13.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	3(1.5)	0	ざ瘡様皮膚炎	34(17.3)	1(0.5)
末梢性ニューロパチー	2(1.0)	0	そう痒症	16(8.2)	0
失神寸前の状態	2(1.0)	0	紅斑	6(3.1)	0
注意力障害	1(0.5)	0	斑状丘疹状皮膚疹	26(13.3)	2(1.0)
異常感覚	1(0.5)	0	脱毛症	8(4.1)	0
健忘	1(0.5)	0	多汗症	5(2.6)	0
意識消失	1(0.5)	0	寝汗	9(4.6)	0
嗅覚錯誤	1(0.5)	0	手掌・足底発赤知覚不全症候群	5(2.6)	0
末梢性運動ニューロパチー	2(1.0)	0	過角化	3(1.5)	0
失語症	1(0.5)	0	光線過敏性反応	6(3.1)	0
てんかん	1(0.5)	0	ざ瘡	4(2.0)	0
ギラン・バレー症候群	1(0.5)	1(0.5)	光線角化症	2(1.0)	1(0.5)
頭蓋内出血	1(0.5)	0	湿疹	3(1.5)	0
多発ニューロパチー	1(0.5)	0	結節性紅斑	4(2.0)	0
<b>精神障害</b>	9(4.6)	2(1.0)	脂肪織炎	3(1.5)	1(0.5)
不眠症	2(1.0)	0	紅斑性皮膚疹	1(0.5)	0
錯乱状態	2(1.0)	1(0.5)	皮膚病変	1(0.5)	0
リビドー減退	4(2.0)	0	丘疹性皮膚疹	1(0.5)	0
譫妄	1(0.5)	0	皮膚亀裂	2(1.0)	0
幻覚	1(0.5)	1(0.5)	丘疹	2(1.0)	0
<b>腎および尿路障害</b>	15(7.7)	0	皮膚炎	1(0.5)	0
頻尿	5(2.6)	0	皮膚腫瘍	2(1.0)	0
蛋白尿	5(2.6)	0	斑	2(1.0)	0
腎不全	1(0.5)	0	紫斑	2(1.0)	0
排尿困難	2(1.0)	0	皮膚局面	1(0.5)	0
急性腎障害	2(1.0)	0	爪破損	1(0.5)	0
			皮膚萎縮	3(1.5)	0

	全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)
全身性剥脱性皮膚炎	1(0.5)	0
間擦疹	1(0.5)	0
水疱性皮膚炎	1(0.5)	0
爪線状隆起	1(0.5)	0
手掌紅斑	1(0.5)	0
足底紅斑	1(0.5)	0
皮膚色素過剰	1(0.5)	0
皮膚硬結	1(0.5)	0
肉芽腫性皮膚炎	1(0.5)	0
汗腺炎	1(0.5)	0
爪成長異常	1(0.5)	0
毛孔性皮疹	1(0.5)	0
脂腺障害	1(0.5)	1(0.5)
皮膚脆弱性	1(0.5)	0
慢性蕁麻疹	1(0.5)	0
<b>血管障害</b>	<b>12(6.1)</b>	<b>3(1.5)</b>
高血圧	6(3.1)	3(1.5)
低血圧	1(0.5)	0
潮紅	2(1.0)	0
ほてり	2(1.0)	0
リンパ浮腫	2(1.0)	0

6) 海外第I/II相臨床試験（小児X2101試験、n=48）における副作用の種類別発現状況一覧

	パートC (n=18)		パートD					
			合計 (n=30)		WHO グレード1又は 2の神経膠腫 (n=20)		ランゲルハンス細胞 組織球症 (n=10)	
	グレード3 以上	合計	グレード3 以上	合計	グレード3 以上	合計	グレード3 以上	合計
発現例数	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	0	4(22.2)	4(13.3)	7(23.3)	3(15.0)	5(25.0)	1(10.0)	2(20.0)
貧血	0	4(22.2)	1(3.3)	4(13.3)	0	2(10.0)	1(10.0)	2(20.0)
好中球減少症	0	0	3(10.0)	3(10.0)	3(15.0)	3(15.0)	0	0
<b>心臓障害</b>	0	5(27.8)	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
洞性頻脈	0	2(11.1)	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
第一度房室ブロック	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
僧帽弁疾患	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
頻脈	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
徐脈	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
<b>眼障害</b>	1(5.6)	4(22.2)	0	5(16.7)	0	2(10.0)	0	3(30.0)
眼そう痒症	0	2(11.1)	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
虹彩毛様体炎	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
眼充血	0	1(5.6)	0	2(6.7)	0	0	0	2(20.0)
ぶどう膜炎	1(5.6)	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
視力障害	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
囊下白内障	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
結膜充血	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
<b>胃腸障害</b>	2(11.1)	13(72.2)	1(3.3)	18(60.0)	1(5.0)	10(50.0)	0	8(80.0)
下痢	0	6(33.3)	1(3.3)	10(33.3)	1(5.0)	5(25.0)	0	5(50.0)
嘔吐	1(5.6)	6(33.3)	0	9(30.0)	0	6(30.0)	0	3(30.0)
悪心	1(5.6)	5(27.8)	0	8(26.7)	0	5(25.0)	0	3(30.0)
腹痛	1(5.6)	4(22.2)	0	8(26.7)	0	4(20.0)	0	4(40.0)
腹部膨満	1(5.6)	1(5.6)	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
口角口唇炎	0	1(5.6)	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
口唇炎	0	1(5.6)	0	2(6.7)	0	2(10.0)	0	0
便秘	0	1(5.6)	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
口唇乾燥	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
肛門発疹	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
口唇症	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
口唇紅斑	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
口腔内痛	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
口内炎	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	2(11.1)	14(77.8)	3(10.0)	21(70.0)	3(15.0)	15(75.0)	0	6(60.0)
発熱	2(11.1)	9(50.0)	2(6.7)	16(53.3)	2(10.0)	10(50.0)	0	6(60.0)
疲労	0	6(33.3)	0	11(36.7)	0	8(40.0)	0	3(30.0)
悪寒	0	2(11.1)	0	2(6.7)	0	2(10.0)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	2(11.1)	0	3(10.0)	0	1(5.0)	0	2(20.0)
無力症	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
冷感	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	0	1(5.6)	1(3.3)	1(3.3)	1(5.0)	1(5.0)	0	0

	パートC (n=18)		パートD					
			合計 (n=30)		WHO グレード1又は2の神経膠腫 (n=20)		ランゲルハンス細胞組織球症 (n=10)	
	グレード3以上	合計	グレード3以上	合計	グレード3以上	合計	グレード3以上	合計
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
疼痛	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
胸痛	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
限局性浮腫	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
顔面腫脹	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
<b>免疫系障害</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1(3.3)</b>	<b>0</b>	<b>1(5.0)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
過敏症	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>0</b>	<b>4(22.2)</b>	<b>0</b>	<b>11(36.7)</b>	<b>0</b>	<b>8(40.0)</b>	<b>0</b>	<b>3(30.0)</b>
爪囲炎	0	2(11.1)	0	7(23.3)	0	6(30.0)	0	1(10.0)
膿疱性皮疹	0	2(11.1)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
粘膜感染	0	0	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
毛包炎	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
真菌感染	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
歯肉炎	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
耳下腺炎	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
皮膚感染	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
<b>臨床検査</b>	<b>4(22.2)</b>	<b>11(61.1)</b>	<b>6(20.0)</b>	<b>18(60.0)</b>	<b>2(10.0)</b>	<b>11(55.0)</b>	<b>4(40.0)</b>	<b>7(70.0)</b>
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	5(27.8)	1(3.3)	5(16.7)	0	4(20.0)	1(10.0)	1(10.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	5(27.8)	2(6.7)	2(6.7)	1(5.0)	1(5.0)	1(10.0)	1(10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(5.6)	3(16.7)	1(3.3)	4(13.3)	0	3(15.0)	1(10.0)	1(10.0)
血中クレアチニン増加	0	3(16.7)	0	2(6.7)	0	0	0	2(20.0)
好中球数減少	2(11.1)	3(16.7)	4(13.3)	8(26.7)	1(5.0)	3(15.0)	3(30.0)	5(50.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(5.6)	2(11.1)	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
駆出率減少	0	2(11.1)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
白血球数減少	0	2(11.1)	0	4(13.3)	0	3(15.0)	0	1(10.0)
心電図QT延長	1(5.6)	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	1(5.6)	1(3.3)	2(6.7)	0	1(5.0)	1(10.0)	1(10.0)
体重減少	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
体重増加	0	1(5.6)	1(3.3)	3(10.0)	0	2(10.0)	1(10.0)	1(10.0)
血小板数減少	0	0	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
血中コレステロール増加	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
好酸球数増加	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
肺拡散能検査値低下	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
平均赤血球容積増加	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
赤血球数減少	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>0</b>	<b>6(33.3)</b>	<b>1(3.3)</b>	<b>9(30.0)</b>	<b>1(5.0)</b>	<b>7(35.0)</b>	<b>0</b>	<b>2(20.0)</b>
低アルブミン血症	0	5(27.8)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
脱水	0	2(11.1)	0	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
低マグネシウム血症	0	1(5.6)	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
低リン酸血症	0	1(5.6)	0	4(13.3)	0	3(15.0)	0	1(10.0)
高血糖	0	0	1(3.3)	3(10.0)	1(5.0)	3(15.0)	0	0
食欲減退	0	0	0	2(6.7)	0	2(10.0)	0	0

	パートC (n=18)		パートD					
			合計 (n=30)		WHO グレード1又は2の神経膠腫 (n=20)		ランゲルハンス細胞組織球症 (n=10)	
	グレード3以上	合計	グレード3以上	合計	グレード3以上	合計	グレード3以上	合計
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
高トリグリセリド血症	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
低蛋白血症	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	0	5(27.8)	0	7(23.3)	0	4(20.0)	0	3(30.0)
筋肉痛	0	3(16.7)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
関節痛	0	2(11.1)	0	2(6.7)	0	2(10.0)	0	0
四肢痛	0	0	0	3(10.0)	0	0	0	3(30.0)
背部痛	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
筋痙縮	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
筋骨格不快感	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)</b>	0	1(5.6)	0	2(6.7)	0	2(10.0)	0	0
メラノサイト性母斑	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
<b>神経系障害</b>	0	5(27.8)	1(3.3)	11(36.7)	1(5.0)	8(40.0)	0	3(30.0)
浮動性めまい	0	2(11.1)	0	5(16.7)	0	4(20.0)	0	1(10.0)
頭痛	0	2(11.1)	0	6(20.0)	0	5(25.0)	0	1(10.0)
錯感覚	0	2(11.1)	0	0	0	0	0	0
嗜眠	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
痙攣発作	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
運動機能障害	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
可逆性後白質脳症症候群	0	0	1(3.3)	1(3.3)	1(5.0)	1(5.0)	0	0
視野欠損	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
<b>精神障害</b>	0	0	0	3(10.0)	0	2(10.0)	0	1(10.0)
激越	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
気分変化	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
<b>腎および尿路障害</b>	0	3(16.7)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
蛋白尿	0	3(16.7)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
血尿	0	2(11.1)	0	0	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
<b>生殖系および乳房障害</b>	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
月経困難症	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	0	3(16.7)	0	7(23.3)	0	2(10.0)	0	5(50.0)
口腔咽頭痛	0	2(11.1)	0	0	0	0	0	0
頻呼吸	0	2(11.1)	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	1(5.6)	0	3(10.0)	0	0	0	3(30.0)
鼻出血	0	1(5.6)	0	4(13.3)	0	2(10.0)	0	2(20.0)
呼吸困難	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	1(5.6)	17(94.4)	1(3.3)	29(96.7)	1(5.0)	20(100)	0	9(90.0)
発疹	0	11(61.1)	1(3.3)	4(13.3)	1(5.0)	2(10.0)	0	2(20.0)
皮膚乾燥	0	9(50.0)	0	11(36.7)	0	7(35.0)	0	4(40.0)
ざ瘡様皮膚炎	0	6(33.3)	0	9(30.0)	0	8(40.0)	0	1(10.0)
脱毛症	0	2(11.1)	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)
過角化	0	2(11.1)	0	2(6.7)	0	0	0	2(20.0)
脂肪織炎	1(5.6)	2(11.1)	0	2(6.7)	0	1(5.0)	0	1(10.0)

	パートC (n=18)		パートD					
			合計 (n=30)		WHO グレード1又は 2の神経膠腫 (n=20)		ランゲルハンス細胞 組織球症 (n=10)	
	グレード3 以上	合計	グレード3 以上	合計	グレード3 以上	合計	グレード3 以上	合計
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
そう痒症	0	2(11.1)	0	4(13.3)	0	2(10.0)	0	2(20.0)
斑状丘疹状皮疹	0	2(11.1)	0	10(33.3)	0	6(30.0)	0	4(40.0)
皮膚炎	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	1(5.6)	0	3(10.0)	0	2(10.0)	0	1(10.0)
毛髪変色	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
毛質異常	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
手掌紅斑	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
点状出血	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
色素沈着障害	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
足底紅斑	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	1(5.6)	0	3(10.0)	0	3(15.0)	0	0
斑状皮疹	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	0	1(5.6)	0	3(10.0)	0	2(10.0)	0	1(10.0)
脂漏性皮膚炎	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
皮膚色素過剰	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	1(5.6)	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
蕁麻疹	0	1(5.6)	0	3(10.0)	0	3(15.0)	0	0
ざ瘡	0	0	0	3(10.0)	0	3(15.0)	0	0
紅斑	0	0	0	3(10.0)	0	2(10.0)	0	1(10.0)
結節性紅斑	0	0	0	3(10.0)	0	2(10.0)	0	1(10.0)
丘疹	0	0	0	2(6.7)	0	2(10.0)	0	0
多毛症	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
毛孔性皮疹	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
皮膚脆弱性	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
皮膚色素減少	0	0	0	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)
皮膚腫瘤	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
<b>血管障害</b>	1(5.6)	2(11.1)	2(6.7)	4(13.3)	1(5.0)	2(10.0)	1(10.0)	2(20.0)
低血圧	1(5.6)	2(11.1)	1(3.3)	1(3.3)	0	0	1(10.0)	1(10.0)
蒼白	0	1(5.6)	0	0	0	0	0	0
潮紅	0	0	1(3.3)	3(10.0)	1(5.0)	2(10.0)	0	1(10.0)
ほてり	0	0	0	1(3.3)	0	1(5.0)	0	0
高血圧	0	0	1(3.3)	1(3.3)	1(5.0)	1(5.0)	0	0

7) 国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201試験、HGGコホートn=41及びLGGコホートn=73）における副作用の種類別発現状況一覧

	LGGコホート		HGGコホート			LGGコホート		HGGコホート	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
発現例数	68(93.2)	23(31.5)	35(85.4)	12(29.3)	腸炎	1(1.4)	1(1.4)	0	0
<b>血液およびリンパ系障害</b>	13(17.8)	4(5.5)	5(12.2)	0	胃腸出血	0	0	1(2.4)	1(2.4)
好中球減少症	4(5.5)	4(5.5)	5(12.2)	0	舌炎	1(1.4)	0	0	0
貧血	8(11.0)	0	2(4.9)	0	唾液腺腫大	1(1.4)	0	0	0
白血球減少症	1(1.4)	0	1(2.4)	0	<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	42(57.5)	8(11.0)	18(43.9)	1(2.4)
血小板減少症	0	0	1(2.4)	0	発熱	35(47.9)	8(11.0)	15(36.6)	0
リンパ球減少症	0	0	2(4.9)	0	悪寒	4(5.5)	0	1(2.4)	0
リンパ節痛	1(1.4)	0	0	0	疲労	15(20.5)	0	2(4.9)	0
<b>心臓障害</b>	0	0	1(2.4)	0	無力症	1(1.4)	0	2(4.9)	0
頻脈	0	0	1(2.4)	0	末梢性浮腫	1(1.4)	0	3(7.3)	0
<b>耳および迷路障害</b>	3(4.1)	1(1.4)	0	0	インフルエンザ様疾患	1(1.4)	0	1(2.4)	1(2.4)
回転性めまい	1(1.4)	0	0	0	倦怠感	1(1.4)	0	1(2.4)	0
耳鳴	1(1.4)	0	0	0	疼痛	1(1.4)	0	1(2.4)	0
内耳の炎症	1(1.4)	1(1.4)	0	0	乾燥症	1(1.4)	0	0	0
<b>内分泌障害</b>	1(1.4)	0	0	0	非心臓性胸痛	2(2.7)	0	0	0
内分泌障害	1(1.4)	0	0	0	治癒不良	0	0	1(2.4)	0
<b>眼障害</b>	15(20.5)	2(2.7)	5(12.2)	0	異常高熱	1(1.4)	0	0	0
霧視	2(2.7)	0	0	0	<b>免疫系障害</b>	0	0	1(2.4)	0
ドライアイ	4(5.5)	0	2(4.9)	0	造影剤アレルギー	0	0	1(2.4)	0
ぶどう膜炎	4(5.5)	2(2.7)	1(2.4)	0	<b>感染症および寄生虫症</b>	23(31.5)	1(1.4)	8(19.5)	1(2.4)
視力障害	1(1.4)	0	0	0	毛包炎	1(1.4)	0	0	0
眼痛	3(4.1)	0	0	0	膿疱性皮疹	4(5.5)	0	0	0
羞明	1(1.4)	0	0	0	爪囲炎	14(19.2)	0	2(4.9)	0
虹彩毛様体炎	1(1.4)	0	0	0	結膜炎	0	0	2(4.9)	0
視神経乳頭浮腫	0	0	1(2.4)	0	尿路感染	1(1.4)	1(1.4)	0	0
網膜色素上皮剥離	1(1.4)	0	0	0	上気道感染	1(1.4)	0	1(2.4)	0
角膜炎	1(1.4)	0	0	0	胃腸炎	1(1.4)	0	0	0
複視	0	0	1(2.4)	0	鼻炎	1(1.4)	0	0	0
瞬目過多	1(1.4)	0	0	0	真菌感染	1(1.4)	0	0	0
点状角膜炎	1(1.4)	0	0	0	皮膚真菌感染	3(4.1)	0	0	0
<b>胃腸障害</b>	33(45.2)	1(1.4)	12(29.3)	3(7.3)	消化管感染	1(1.4)	0	0	0
悪心	10(13.7)	0	3(7.3)	0	麦粒腫	2(2.7)	0	0	0
下痢	11(15.1)	0	4(9.8)	1(2.4)	爪感染	1(1.4)	0	0	0
嘔吐	11(15.1)	0	3(7.3)	0	皮膚感染	1(1.4)	0	0	0
便秘	4(5.5)	0	2(4.9)	0	伝染性軟属腫	0	0	1(2.4)	0
腹痛	7(9.6)	0	1(2.4)	0	皮膚カンジダ	0	0	1(2.4)	0
上腹部痛	4(5.5)	0	0	0	ウイルス感染	0	0	1(2.4)	1(2.4)
口内炎	5(6.8)	0	1(2.4)	0	ブドウ球菌性創感染	0	0	1(2.4)	0
胃食道逆流性疾患	1(1.4)	0	0	0	<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	3(4.1)	0	1(2.4)	0
口唇炎	1(1.4)	0	1(2.4)	0	期限切れの製品使用	2(2.7)	0	0	0
嚥下痛	1(1.4)	0	0	0	転倒	1(1.4)	0	0	0
口角口唇炎	1(1.4)	0	1(2.4)	0	靱帯捻挫	0	0	1(2.4)	0
歯の知覚過敏	0	0	1(2.4)	0					
睽炎	1(1.4)	0	1(2.4)	1(2.4)					

	LGGコホート		HGGコホート			LGGコホート		HGGコホート	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
<b>臨床検査</b>	31(42.5)	11(15.1)	16(39.0)	5(12.2)	背部痛	2(2.7)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(9.6)	1(1.4)	3(7.3)	1(2.4)	筋炎	1(1.4)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7(9.6)	1(1.4)	4(9.8)	1(2.4)	<b>良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)</b>	5(6.8)	0	1(2.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4(5.5)	0	2(4.9)	0	皮膚乳頭腫	3(4.1)	0	0	0
駆出率減少	2(2.7)	0	3(7.3)	1(2.4)	メラノサイト性母斑	1(1.4)	0	1(2.4)	0
白血球数減少	9(12.3)	0	4(9.8)	0	血管腫	1(1.4)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.4)	0	2(4.9)	0	<b>神経系障害</b>	16(21.9)	1(1.4)	7(17.1)	1(2.4)
好中球数減少	9(12.3)	3(4.1)	2(4.9)	2(4.9)	頭痛	14(19.2)	0	3(7.3)	0
体重減少	2(2.7)	0	1(2.4)	0	浮動性めまい	2(2.7)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3(4.1)	2(2.7)	0	0	嗜眠	0	0	1(2.4)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1(1.4)	0	0	0	運動失調	0	0	1(2.4)	0
血中クレアチニン増加	1(1.4)	0	0	0	構語障害	0	0	1(2.4)	0
血小板数減少	2(2.7)	0	1(2.4)	1(2.4)	脳浮腫	0	0	1(2.4)	1(2.4)
体重増加	8(11.0)	5(6.8)	3(7.3)	1(2.4)	視神経周囲炎	1(1.4)	1(1.4)	0	0
C-反応性蛋白増加	1(1.4)	0	1(2.4)	1(2.4)	部分発作	1(1.4)	0	0	0
リンパ球数減少	4(5.5)	0	1(2.4)	0	<b>精神障害</b>	2(2.7)	0	3(7.3)	1(2.4)
体温上昇	1(1.4)	0	0	0	不眠症	0	0	1(2.4)	0
トランスアミナーゼ上昇	1(1.4)	0	0	0	錯乱状態	0	0	1(2.4)	1(2.4)
血中ビリルビン増加	1(1.4)	0	0	0	うつ病	0	0	1(2.4)	0
リパーゼ増加	0	0	1(2.4)	1(2.4)	激越	1(1.4)	0	1(2.4)	1(2.4)
アミラーゼ増加	2(2.7)	1(1.4)	1(2.4)	1(2.4)	易刺激性	1(1.4)	0	0	0
アニオンギャップ増加	0	0	1(2.4)	0	<b>腎および尿路障害</b>	2(2.7)	1(1.4)	2(4.9)	0
血中重炭酸塩増加	0	0	1(2.4)	0	蛋白尿	0	0	1(2.4)	0
血中コレステロール増加	0	0	1(2.4)	0	血尿	1(1.4)	0	1(2.4)	0
血液浸透圧上昇	0	0	1(2.4)	0	腎仙痛	1(1.4)	1(1.4)	0	0
血中ナトリウム増加	0	0	1(2.4)	0	<b>生殖系および乳房障害</b>	2(2.7)	0	3(7.3)	1(2.4)
骨密度減少	1(1.4)	0	0	0	不規則月経	2(2.7)	0	2(4.9)	0
心電図異常T波	1(1.4)	0	0	0	子宮出血	0	0	1(2.4)	1(2.4)
平均赤血球容積増加	0	0	1(2.4)	0	<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	10(13.7)	0	3(7.3)	0
尿蛋白	0	0	1(2.4)	0	鼻出血	9(12.3)	0	3(7.3)	0
<b>代謝および栄養障害</b>	5(6.8)	1(1.4)	4(9.8)	0	呼吸困難	0	0	1(2.4)	0
食欲減退	2(2.7)	0	2(4.9)	0	口腔咽頭痛	2(2.7)	0	0	0
低ナトリウム血症	1(1.4)	1(1.4)	0	0	鼻漏	1(1.4)	0	0	0
低リン血症	0	0	1(2.4)	0	<b>皮膚および皮下組織障害</b>	51(69.9)	2(2.7)	28(68.3)	1(2.4)
低マグネシウム血症	1(1.4)	0	0	0	発疹	10(13.7)	0	7(17.1)	1(2.4)
高トリグリセリド血症	0	0	1(2.4)	0	皮膚乾燥	16(21.9)	0	10(24.4)	0
肥満	1(1.4)	0	0	0	ざ瘡様皮膚炎	8(11.0)	0	4(9.8)	0
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	6(8.2)	0	5(12.2)	0	そう痒症	6(8.2)	0	2(4.9)	0
関節痛	3(4.1)	0	1(2.4)	0	斑状丘疹状皮膚疹	10(13.7)	1(1.4)	5(12.2)	0
筋肉痛	2(2.7)	0	2(4.9)	0	紅斑	8(11.0)	0	3(7.3)	0
四肢痛	3(4.1)	0	2(4.9)	0	脱毛症	2(2.7)	0	1(2.4)	0
筋痙縮	0	0	1(2.4)	0	多汗症	1(1.4)	0	0	0
					手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(1.4)	0	0	0

	LGGコホート		HGGコホート	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
過角化	2(2.7)	0	0	0
湿疹	8(11.0)	0	3(7.3)	0
ざ瘡	5(6.8)	0	4(9.8)	0
結節性紅斑	6(8.2)	0	4(9.8)	0
光線過敏性反応	2(2.7)	0	0	0
斑状皮疹	1(1.4)	0	0	0
脂肪織炎	6(8.2)	0	0	0
皮膚病変	4(5.5)	0	2(4.9)	0
紅斑性皮疹	2(2.7)	0	2(4.9)	0
丘疹性皮疹	4(5.5)	0	0	0
蕁麻疹	2(2.7)	0	1(2.4)	0
丘疹	1(1.4)	0	0	0
皮膚炎	2(2.7)	0	0	0
毛孔性角化症	1(1.4)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	1(2.4)	0
皮膚剥脱	2(2.7)	0	1(2.4)	0
多形紅斑	2(2.7)	0	2(4.9)	0
皮膚障害	1(1.4)	0	0	0
手皮膚炎	2(2.7)	0	1(2.4)	0
陥入爪	1(1.4)	0	1(2.4)	0
接触皮膚炎	1(1.4)	0	1(2.4)	0
足底紅斑	1(1.4)	0	0	0
皮膚刺激	0	0	1(2.4)	0
薬疹	1(1.4)	0	0	0
汗疹	0	0	1(2.4)	0
皮膚変色	1(1.4)	0	0	0
皮膚毒性	1(1.4)	1(1.4)	1(2.4)	0
敏感肌	0	0	1(2.4)	0
皮膚色素減少	1(1.4)	0	0	0
皮膚線条	1(1.4)	0	0	0
<b>血管障害</b>	<b>3(4.1)</b>	<b>0</b>	<b>3(7.3)</b>	<b>2(4.9)</b>
高血圧	0	0	2(4.9)	1(2.4)
低血圧	0	0	1(2.4)	1(2.4)
潮紅	1(1.4)	0	0	0
レイノー現象	1(1.4)	0	0	0
充血	1(1.4)	0	0	0

<本剤単独投与時の副作用>

1) 進行固形癌患者を対象とした国内第I相臨床試験 (MEK114784試験、n=13) における副作用の種類別発現状況  
一覽 (いずれかの投与群で2例以上に発現)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	1.0mg投与群 (n=4)	2.0mg投与群 (n=6)	3.0mg投与群 (n=3)	合計 (n=13)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
発現例数	4 (100)	6 (100)	3 (100)	13 (100)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	4 (100)	6 (100)	3 (100)	13 (100)
発疹	4 (100)	5 (83)	2 (67)	11 (85)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (25)	2 (33)	2 (67)	5 (38)
脱毛症	0	2 (33)	0	2 (15)
そう痒症	0	2 (33)	0	2 (15)
<b>臨床検査</b>	2 (50)	6 (100)	3 (100)	11 (85)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (50)	4 (67)	2 (67)	8 (62)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (25)	2 (33)	2 (67)	5 (38)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (17)	2 (67)	3 (23)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (33)	1 (33)	3 (23)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (50)	1 (17)	0	3 (23)
<b>胃腸障害</b>	3 (75)	3 (50)	2 (67)	8 (62)
下痢	3 (75)	2 (33)	0	5 (38)
口内炎	1 (25)	2 (33)	2 (67)	5 (38)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (50)	3 (100)	6 (46)
疲労	0	2 (33)	1 (33)	3 (23)
倦怠感	0	1 (17)	2 (67)	3 (23)
<b>代謝および栄養障害</b>	1 (25)	2 (33)	2 (67)	5 (38)
食欲減退	0	1 (17)	2 (67)	3 (23)
低アルブミン血症	0	2 (33)	0	2 (15)
<b>神経系障害</b>	1 (25)	2 (33)	1 (33)	4 (31)
傾眠	1 (25)	2 (33)	0	3 (23)
<b>眼障害</b>	0	0	3 (100)	3 (23)
視力障害	0	0	2 (67)	2 (15)

データカットオフ：2013年7月

2) BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (MEK114267試験、n=211) における副作用の種類別発現状況一覧

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
発現例数	205 (97%)	71 (34%)	皮膚剥脱	1 (<1%)	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>191 (91%)</b>	<b>26 (12%)</b>	顔面腫脹	1 (<1%)	0
発疹	118 (56%)	16 (8%)	中毒性皮膚疹	1 (<1%)	0
ざ瘡様皮膚炎	39 (18%)	2 (<1%)	<b>胃腸障害</b>	<b>113 (54%)</b>	<b>7 (3%)</b>
脱毛症	32 (15%)	1 (<1%)	下痢	70 (33%)	0
皮膚乾燥	23 (11%)	0	悪心	27 (13%)	0
そう痒症	20 (9%)	4 (2%)	口内乾燥	16 (8%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (4%)	0	便秘	15 (7%)	0
ひび・あかざれ	9 (4%)	0	嘔吐	12 (6%)	0
湿疹	8 (4%)	0	上腹部痛	11 (5%)	0
紅斑	8 (4%)	1 (<1%)	口内炎	10 (5%)	2 (<1%)
毛髪成長異常	6 (3%)	0	腹痛	8 (4%)	1 (<1%)
皮膚亀裂	6 (3%)	0	歯肉出血	3 (1%)	0
斑状丘疹状皮膚疹	5 (2%)	1 (<1%)	アフタ性口内炎	2 (<1%)	0
ざ瘡	4 (2%)	1 (<1%)	口唇のひび割れ	2 (<1%)	0
皮膚炎	3 (1%)	1 (<1%)	胃腸障害	2 (<1%)	1 (<1%)
過角化	3 (1%)	0	血便排泄	2 (<1%)	0
光線過敏性反応	3 (1%)	1 (<1%)	口唇潰瘍	2 (<1%)	1 (<1%)
斑状皮膚疹	3 (1%)	0	口腔内不快感	2 (<1%)	0
丘疹性皮膚疹	3 (1%)	1 (<1%)	口腔内痛	2 (<1%)	2 (<1%)
脂漏性皮膚炎	3 (1%)	0	舌潰瘍	2 (<1%)	0
毛髪変色	2 (<1%)	0	腹部不快感	1 (<1%)	0
爪変色	2 (<1%)	0	肛門潰瘍	1 (<1%)	0
爪破損	2 (<1%)	0	肛門直腸不快感	1 (<1%)	0
皮膚病変	2 (<1%)	0	口唇炎	1 (<1%)	0
皮膚潰瘍	2 (<1%)	0	消化不良	1 (<1%)	0
皮膚変色	2 (<1%)	0	消化器痛	1 (<1%)	0
乾皮症	2 (<1%)	0	胃食道逆流性疾患	1 (<1%)	0
日光角化症	1 (<1%)	0	口唇水疱	1 (<1%)	0
肝斑	1 (<1%)	0	口唇乾燥	1 (<1%)	0
剥脱性皮膚炎	1 (<1%)	1 (<1%)	口唇腫脹	1 (<1%)	0
結節性紅斑	1 (<1%)	0	口腔内潰瘍形成	1 (<1%)	0
毛質異常	1 (<1%)	0	食道炎	1 (<1%)	0
男性型多毛症	1 (<1%)	0	口腔知覚不全	1 (<1%)	0
嵌入爪	1 (<1%)	0	直腸出血	1 (<1%)	0
白血球破砕性血管炎	1 (<1%)	0	<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>90 (43%)</b>	<b>9 (4%)</b>
爪の障害	1 (<1%)	0	疲労	38 (18%)	4 (2%)
爪ジストロフィー	1 (<1%)	0	末梢性浮腫	31 (15%)	1 (<1%)
爪甲離床症	1 (<1%)	0	粘膜の炎症	12 (6%)	2 (<1%)
丘疹	1 (<1%)	0	無力症	9 (4%)	1 (<1%)
点状出血	1 (<1%)	0	顔面浮腫	8 (4%)	0
全身性そう痒症	1 (<1%)	0	浮腫	6 (3%)	0
紫斑	1 (<1%)	0	冷感	4 (2%)	0
全身性皮膚疹	1 (<1%)	1 (<1%)	インフルエンザ様疾患	4 (2%)	0
そう痒性皮膚疹	1 (<1%)	0	胸痛	3 (1%)	0
酒さ	1 (<1%)	0			

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
発熱	3(1%)	0	ヘモグロビン減少	1(<1%)	1(<1%)
悪寒	2(<1%)	0	肝機能検査異常	1(<1%)	0
炎症	2(<1%)	1(<1%)	好中球数減少	1(<1%)	0
適用部位紅斑	1(<1%)	0	好中球数増加	1(<1%)	0
全身健康状態低下	1(<1%)	0	血小板数減少	1(<1%)	0
治癒不良	1(<1%)	0	血小板数増加	1(<1%)	0
限局性浮腫	1(<1%)	0	トロポニン増加	1(<1%)	1(<1%)
非心臓性胸痛	1(<1%)	0	白血球数減少	1(<1%)	0
疼痛	1(<1%)	0	<b>神経系障害</b>	<b>30(14%)</b>	<b>2(&lt;1%)</b>
乾燥症	1(<1%)	0	頭痛	8(4%)	0
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>50(24%)</b>	<b>5(2%)</b>	浮動性めまい	7(3%)	1(<1%)
爪囲炎	19(9%)	0	味覚異常	7(3%)	0
毛包炎	18(9%)	2(<1%)	注意力障害	2(<1%)	0
膿疱性皮疹	10(5%)	2(<1%)	失神	2(<1%)	1(<1%)
丹毒	2(<1%)	0	知覚過敏	1(<1%)	0
菌髄炎	2(<1%)	0	感覚鈍麻	1(<1%)	0
細菌感染	1(<1%)	0	記憶障害	1(<1%)	0
せつ	1(<1%)	0	錯感覚	1(<1%)	0
インフルエンザ	1(<1%)	0	嗅覚錯誤	1(<1%)	0
クレブシエラ感染	1(<1%)	1(<1%)	末梢性運動ニューロパチー	1(<1%)	0
真菌性喉頭炎	1(<1%)	0	傾眠	1(<1%)	0
限局性感染	1(<1%)	0	振戦	1(<1%)	0
爪感染	1(<1%)	0	<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>27(13%)</b>	<b>2(&lt;1%)</b>
口腔カンジダ症	1(<1%)	0	関節痛	9(4%)	0
口腔ヘルペス	1(<1%)	0	筋痙縮	4(2%)	0
皮膚カンジダ	1(<1%)	0	頸部痛	3(1%)	0
皮膚感染	1(<1%)	0	四肢痛	3(1%)	0
尿路感染	1(<1%)	0	横紋筋融解症	3(1%)	2(<1%)
膣感染	1(<1%)	0	関節腫脹	2(<1%)	0
<b>臨床検査</b>	<b>45(21%)</b>	<b>10(5%)</b>	筋肉痛	2(<1%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11(5%)	1(<1%)	背部痛	1(<1%)	0
駆出率減少	10(5%)	1(<1%)	関節可動域低下	1(<1%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9(4%)	2(<1%)	関節硬直	1(<1%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6(3%)	2(<1%)	筋力低下	1(<1%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4(2%)	0	ミオパチー	1(<1%)	0
体重増加	4(2%)	0	<b>眼障害</b>	<b>29(14%)</b>	<b>1(&lt;1%)</b>
血中ビリルビン増加	2(<1%)	1(<1%)	霧視	6(3%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2(<1%)	0	眼窩周囲浮腫	4(2%)	0
体重減少	2(<1%)	0	眼乾燥	3(1%)	0
血中アルブミン減少	1(<1%)	1(<1%)	眼瞼浮腫	3(1%)	0
血中アルカリホスファターゼ	1(<1%)	1(<1%)	結膜炎	2(<1%)	0
血中クレアチニン増加	1(<1%)	0	眼刺激	2(<1%)	0
血圧上昇	1(<1%)	0	眼痛	2(<1%)	0
血中尿素増加	1(<1%)	0	網脈絡膜症	1(<1%)	1(<1%)
血中尿酸増加	1(<1%)	0	眼部腫脹	1(<1%)	0
ECOGパフォーマンスステータス悪化	1(<1%)	0	眼の異物感	1(<1%)	0
心電図異常	1(<1%)	0	流涙増加	1(<1%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(<1%)	1(<1%)	視神経乳頭浮腫	1(<1%)	0

	全グレード	グレード3以上		全グレード	グレード3以上
	n(%)	n(%)		n(%)	n(%)
羞明	1(<1%)	0	低カリウム血症	1(<1%)	0
網膜剥離	1(<1%)	0	低リン酸血症	1(<1%)	0
視力低下	1(<1%)	0	<b>心臓障害</b>	13(6%)	3(1%)
視力障害	1(<1%)	0	左室機能不全	3(1%)	1(<1%)
<b>血管障害</b>	24(11%)	14(7%)	心障害	2(<1%)	0
高血圧	15(7%)	12(6%)	動悸	2(<1%)	0
リンパ浮腫	3(1%)	1(<1%)	頻脈	2(<1%)	0
潮紅	2(<1%)	0	心房細動	1(<1%)	0
ほてり	1(<1%)	0	心不全	1(<1%)	1(<1%)
低血圧	1(<1%)	0	伝導障害	1(<1%)	1(<1%)
腹腔内血腫	1(<1%)	1(<1%)	右室機能不全	1(<1%)	0
リンパうっ滞	1(<1%)	0	洞性徐脈	1(<1%)	0
<b>血液およびリンパ系障害</b>	12(6%)	2(<1%)	心室性不整脈	1(<1%)	0
貧血	5(2%)	1(<1%)	<b>傷害,中毒および処置合併症</b>	6(3%)	0
好中球減少症	3(1%)	0	サンバーン	3(1%)	0
血小板減少症	2(<1%)	0	挫傷	2(<1%)	0
リンパ球減少症	1(<1%)	1(<1%)	裂傷	1(<1%)	0
汎血球減少症	1(<1%)	0	<b>精神障害</b>	7(3%)	1(<1%)
<b>呼吸器,胸郭および縦隔障害</b>	24(11%)	3(1%)	不眠症	6(3%)	0
咳嗽	6(3%)	0	不安	1(<1%)	1(<1%)
鼻出血	6(3%)	0	悪夢	1(<1%)	0
呼吸困難	4(2%)	1(<1%)	<b>免疫系障害</b>	4(2%)	2(<1%)
発声障害	3(1%)	0	過敏症	2(<1%)	1(<1%)
労作性呼吸困難	3(1%)	1(<1%)	角膜移植片拒絶反応	1(<1%)	1(<1%)
肺臓炎	2(<1%)	1(<1%)	季節性アレルギー	1(<1%)	0
気管支閉塞	1(<1%)	0	<b>肝胆道系障害</b>	4(2%)	3(1%)
間質性肺疾患	1(<1%)	1(<1%)	肝細胞融解性肝炎	1(<1%)	1(<1%)
喉頭の炎症	1(<1%)	0	肝臓痛	1(<1%)	0
肺浸潤	1(<1%)	0	肝炎	1(<1%)	1(<1%)
鼻閉	1(<1%)	0	肝胆道系疾患	1(<1%)	1(<1%)
鼻乾燥	1(<1%)	0	黄疸	1(<1%)	1(<1%)
鼻潰瘍	1(<1%)	0	<b>生殖系および乳房障害</b>	5(2%)	0
鼻の炎症	1(<1%)	0	無月経	3(1%)	0
呼吸時疼痛	1(<1%)	0	陰出血	1(<1%)	0
<b>代謝および栄養障害</b>	21(10%)	7(3%)	外陰腔灼熱感	1(<1%)	0
食欲減退	8(4%)	0	<b>腎および尿路障害</b>	4(2%)	1(<1%)
低アルブミン血症	4(2%)	1(<1%)	腎不全	2(<1%)	1(<1%)
低ナトリウム血症	2(<1%)	2(<1%)	着色尿	1(<1%)	0
細胞死	1(<1%)	1(<1%)	蛋白尿	1(<1%)	0
脱水	1(<1%)	1(<1%)	<b>耳および迷路障害</b>	1(<1%)	0
高血糖	1(<1%)	0	耳鳴	1(<1%)	0
高カリウム血症	1(<1%)	1(<1%)	<b>先天性,家族性および遺伝性障害</b>	1(<1%)	0
高トリグリセリド血症	1(<1%)	1(<1%)	長睫毛症	1(<1%)	0
低カルシウム血症	1(<1%)	0	<b>内分泌障害</b>	1(<1%)	0
低血糖症	1(<1%)	0	甲状腺機能低下症	1(<1%)	0

データカットオフ：2011年10月

**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