

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

抗悪性腫瘍剤
BRAF阻害剤
ダブラフェニブメシル酸塩カプセル

タフィンラー[®]カプセル50mg
タフィンラー[®]カプセル75mg

劇薬、処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤
MEK阻害剤
トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物錠

メキニスト[®]錠0.5mg
メキニスト[®]錠2mg

劇薬、処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

タフィンラー・メキニスト共通

1. 警告

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

タフィンラー

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

メキニスト

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

適正使用に関するお願い

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

本邦においては、2016年3月に「*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」を効能又は効果としてタフィンラーとメキニストの併用療法及びタフィンラー単独療法が承認されました。さらに悪性黒色腫に対する術後補助療法としてタフィンラーとメキニストの併用療法の有効性及び安全性が確認されたことから、2018年7月に「*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」を「*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫」とする効能又は効果の一部変更が承認されました。

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

固形腫瘍及び有毛細胞白血病に対しては、2023年11月に、「標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）」及び「*BRAF*遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病」を効能又は効果として、タフィンラーとメキニストの併用療法が承認されました（固形腫瘍においては、成人及び小児に対する用法及び用量が、有毛細胞白血病においては、成人に対する用法及び用量のみが承認されています）。

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

本冊子は、標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）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タフィンラーとメキニストの併用療法の適正使用推進のため、対象患者の選択、投与方法、治療期間中の注意事項、特に注意を要する副作用とその対策等について解説したものです。適正使用と患者の安全性確保の一助としてお役立ていただきますようお願いいたします。

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

本冊子は、2023年11月時点の電子化された添付文書（電子添文）情報に基づき作成しておりますので、最新の電子添文情報も併せてご確認ください。

本稿で引用した臨床試験の概要については下記をご参照ください。

試験名	パート・コホート ^{*1}	試験概要	目的	データカットオフ
国際共同第II相臨床試験 ^{*2} [X2201試験 (ROAR試験)] ¹⁾	標準的な治療選択肢 のない <i>BRAF</i> V600E変異を有する 固形腫瘍患者、 <i>BRAF</i> V600E変異を有する 再発又は難治性の 有毛細胞白血病患者 ^{*3} 等(18歳以上)	①甲状腺未分化癌 (36例うち日本人2例) ②胆道癌 (43例うち日本人2例) ③消化管間質腫瘍(1例) ④WHO Grade 1 又は2の神経膠腫 (13例うち日本人2例) ⑤WHO Grade 3 又は4の神経膠腫 (45例うち日本人1例) ⑥小腸癌(3例) ⑦有毛細胞白血病(55例)	左記の患者を対象 に、タフィンラー・ メキニスト併用療法 を検討した非盲検 非対照試験	有効性 安全性 薬物動態 2021年 12月10日
海外第I/II相臨床試験 ^{*4} (小児X2101試験、 パートC・D) ²⁾	<i>BRAF</i> V600遺伝子 変異を有する WHO Grade 1又は 2の神経膠腫及び ランゲルハンス細胞 組織球症患者 (1歳以上18歳未満)	<パートC> タフィンラー・メキニスト併用 療法の用量漸増パート (18例) <パートD> 組織型別コホートにおける タフィンラー・メキニスト併用 療法の第II相試験推奨用量 の拡大パート 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)	左記の患者を対象 に、タフィンラー・ メキニスト併用療法 を検討した非盲検 非対照試験	有効性 安全性 薬物動態 2020年 12月29日

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

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

^{*3} プリンアナログによる一次治療に不応もしくは当該治療の1年以内に再発した、又は2つ以上の治療後に増悪した有毛細胞白血病患者が対象とされた。

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

参考

1) 社内資料：国際共同第II相臨床試験(X2201試験、ROAR試験)

2) 社内資料：海外第I/II相臨床試験(小児X2101試験)

治療の流れ

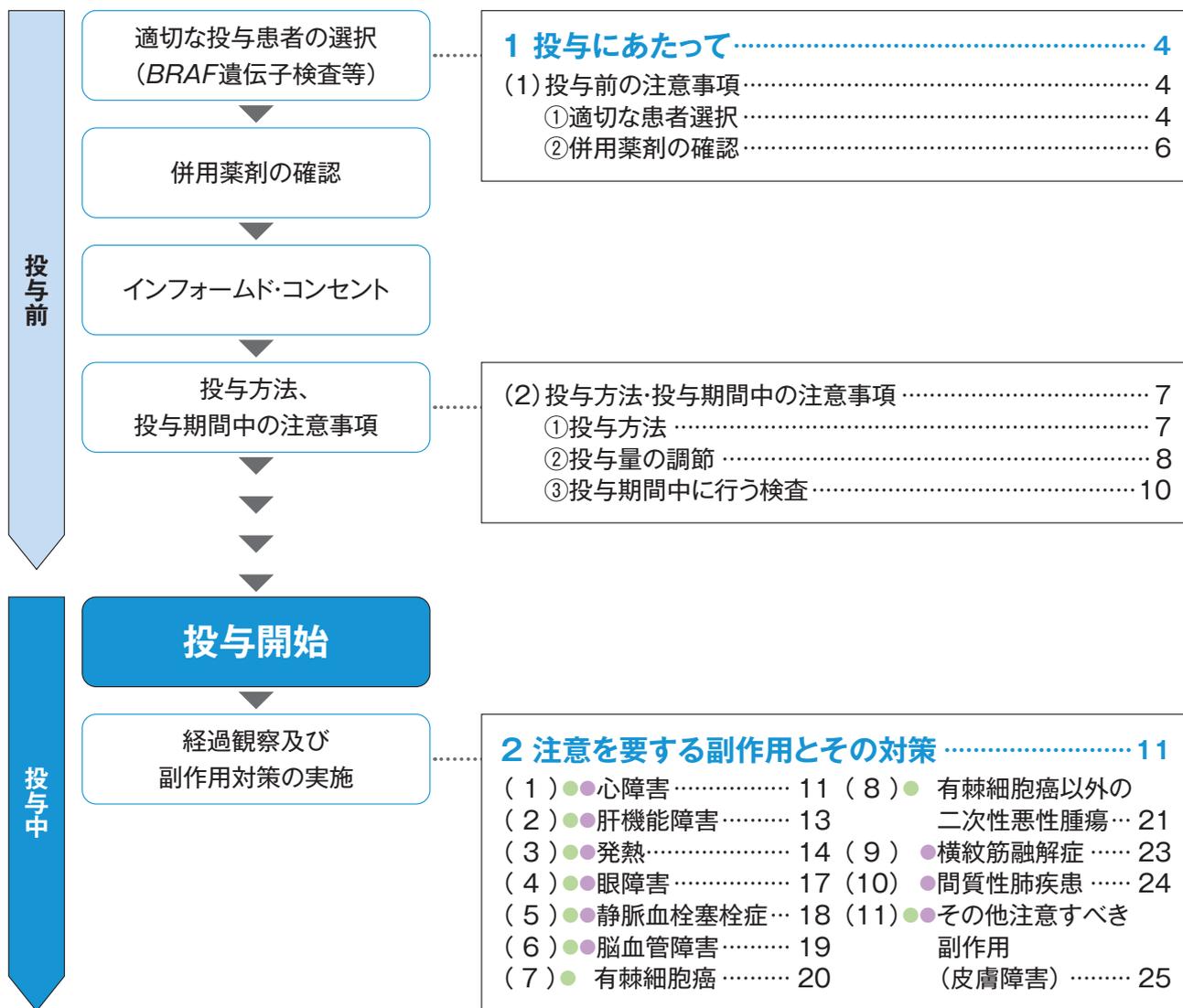
治療の流れ

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添



3 Q&A 26 別添 28

1. 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201試験) における選択・除外基準 29
2. 患者説明 30
3. Grade分類 (CTCAE v4.0) 32
4. 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201試験) における左室駆出率 (LVEF) 低下に対する用量調整のガイダンス及び中止基準 35
5. 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201試験) における発熱に対するマネジメントと用量調整のガイダンス 36

<付録>

- ・ 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201試験) における皮疹に対するマネジメントと用量調整のガイダンス及び中止基準 37
- ・ 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201試験) における皮疹に対するサポーターケアのガイドライン、手足皮膚反応に対するマネジメントのガイドライン 38

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

- タフィンラー
- メキニスト
- タフィンラー・メキニスト共通

1 投与にあたって

(1) 投与前の注意事項

① 適切な患者選択

【効能又は効果】

タフィンラー・メキニスト共通

- 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

<効能共通>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF遺伝子変異が確認された患者に投与してください。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いてください。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能です。
(<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>)

<固形腫瘍>

- 組織球症患者は本剤の投与対象となり得ます。
- 臨床試験に組み入れられた患者のがん種等について、電子添文の「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、タフィンラー及びメキニストの有効性及び安全性を十分に理解した上で、タフィンラー及びメキニスト以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行ってください。
- タフィンラー及びメキニストの手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していません。

<有毛細胞白血病>

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、電子添文の「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、タフィンラー及びメキニストの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。
注：固形腫瘍においては、成人及び小児に対する用法及び用量が、有毛細胞白血病においては、成人に対する用法及び用量のみが承認されています。

【特定の背景を有する患者に関する注意】

	タフィンラー・メキニスト共通
心疾患又はその既往歴のある患者	<ul style="list-style-type: none">● 症状が悪化するおそれがあります。 ➔ 別添 1. 国際共同第II相臨床試験(X2201試験)における選択・除外基準参照 (p.29)
中等度以上の肝機能障害患者	<ul style="list-style-type: none">● 肝臓での代謝と胆汁排泄が主な消失経路であるため、これらの患者ではタフィンラー及びメキニストの曝露量が増加する可能性があります。 ➔ 3. Q&A参照 (p.26)

(続く)

1 投与にあたって

(続き)

	タフィンラー	メキニスト
生殖能を有する者	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠可能な女性には、タフィンラー投与中及び投与終了後、目安として少なくとも2週間は適切な避妊を行うよう指導してください。 <p>参考) 投与終了後の避妊期間は、ダブラフェニブの活性代謝物が投与72時間後に検出されており、その活性代謝物が体内からほぼ消失すると考えられる72時間の5倍の2週間を設定しました。</p> <p>➡ 別添 2. 患者説明参照 (p.30)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠可能な女性には、メキニスト投与中及び投与終了後、目安として少なくとも4か月間は適切な避妊を行うよう指導してください。 <p>参考) 投与終了後の避妊期間は、トラメチニブが体内からほぼ消失すると考えられる消失半減期の最大値(523時間)の5倍の4か月を設定しました。</p> <p>➡ 別添 2. 患者説明参照 (p.30)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> パートナーが妊娠する可能性のある男性には、不可逆的な精子形成機能障害を起こすおそれがあることを説明し、タフィンラー投与中及び投与終了後、目安として少なくとも16週間は適切な避妊を行うよう指導してください。 <p>参考) 投与終了後の避妊期間は精子の形成サイクルに基づき設定しました。</p> <p>➡ 別添 2. 患者説明参照 (p.30)</p> <ul style="list-style-type: none"> マウス、ラット及びイヌにおいて5mg/kg/日(臨床曝露量(AUC)の約0.2倍)以上の群で精巣/精巣上皮に悪影響(精上皮の変性、精細管萎縮、精子数減少等)が認められ、ラット及びイヌでは休薬後においても回復性は認められませんでした。 	—
妊婦	<ul style="list-style-type: none"> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。 動物実験では、ラットにおいて20mg/kg/日(臨床曝露量(AUC)の約0.3倍)以上の群で母動物の体重増加量・胎児体重の低値、骨化遅延が、300mg/kg/日(臨床曝露量(AUC)の約1.9倍)群で黄体数・着床数の低値、着床前・後死亡率の高値、生存胎児数の低値、心室中隔欠損及び胸腺分離が認められています。 	<ul style="list-style-type: none"> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましいです。 妊娠中に投与する場合、及び投与中に妊娠した場合には、胎児に対する危険性を患者に説明してください。 動物実験では、ラットにおいて0.094/0.031mg/kg/日(初回/2回目以降の投与量;臨床曝露量(AUC)の約0.3倍)以上の群で母動物の体重増加量の低値、着床後死亡率の高値傾向又は胎児体重の低値が、ウサギにおいて0.077/0.0385mg/kg/日(臨床曝露量(AUC)の約0.1倍)以上の群で母動物の体重増加量の低値、流産、胎児体重の低値及び骨格異常の発現頻度の増加が認められています。
授乳婦	<ul style="list-style-type: none"> 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。 ヒトの乳汁中への移行は不明です。 	
小児等	<p><有毛細胞白血病></p> <ul style="list-style-type: none"> 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。 <p><固形腫瘍></p> <ul style="list-style-type: none"> 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していません。また、6歳未満の患者に対するタフィンラー及びメキニストの用法及び用量について、十分な検討は行われていません。 	
	<ul style="list-style-type: none"> 幼若ラットの1mg/kg/日(生後7~21日の投与量)/3mg/kg/日(生後22~35日の投与量)(成人の臨床曝露量(AUC)の約0.2倍)以上の群で成長・発達への影響(骨長の短縮、腔開口の早期化)が認められています。また、同用量群で成熟動物では認められなかった腎臓への影響(尿細管変性等)等が認められています。 	<ul style="list-style-type: none"> 幼若ラットの0.0125mg/kg/日(生後7~21日の投与量)/0.08mg/kg/日(生後22~45日の投与量)(成人の臨床曝露量(AUC)の約0.3倍)以上の群で成長・発達(体重減少、骨長の短縮、腔開口の遅延)、骨(大腿骨一次海綿骨壊死等)等への影響が認められています。
高齢者	<ul style="list-style-type: none"> 患者の状態を観察しながら注意して投与してください。一般に生理機能が低下しています。 	

【投与する前に】

タフィンラー・メキニスト共通

- 対象患者を選択する際には、抗がん剤を使用する際の一般的な検査や、心機能検査等を検討・実施してください。これらの検査の結果は、副作用を早期に把握するためのベースラインにおける確認としても使用することが可能です。
- ➡ 別添 1. 国際共同第II相臨床試験(X2201試験)における選択・除外基準参照 (p.29)

②併用薬剤の確認

【相互作用】

タフィンラー	
<ul style="list-style-type: none"> ● タフィンラーはCYP2C8及び3A4の基質となります。また、タフィンラーはCYP2C9及び3A4を誘導することが示されています。 	
併用注意	
薬剤名等	機序・危険因子・措置方法
CYP3A阻害剤 ケトコナゾール（経口剤は国内未承認）、クラリスロマイシン、リトナビル等	<ul style="list-style-type: none"> ● これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、タフィンラーの代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがあります。 ● ケトコナゾールとの併用により、タフィンラーのAUCが約71%増加したことが報告されています。 ● CYP3A阻害作用のない薬剤への代替を考慮してください。やむを得ずCYP3A阻害剤とタフィンラーを併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現・増強に注意してください。
CYP2C8阻害剤 ゲムフィブロジル（国内未承認）等	<ul style="list-style-type: none"> ● これらの薬剤がCYP2C8を阻害することにより、タフィンラーの代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがあります。 ● ゲムフィブロジルとの併用により、タフィンラーのAUCが約47%増加したことが報告されています。 ● CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮してください。やむを得ずCYP2C8阻害剤とタフィンラーを併用投与する場合には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現・増強に注意してください。
CYP3A及びCYP2C8誘導剤 リファンピシン等	<ul style="list-style-type: none"> ● これらの薬剤がCYP3A及びCYP2C8を誘導することにより、タフィンラーの代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性があります。 ● CYP3A及びCYP2C8誘導作用のない薬剤への代替を考慮してください。
CYP3A基質 ミダゾラム、経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等）、デキサメタゾン等	<ul style="list-style-type: none"> ● タフィンラーがCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性があります。 ● CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性があります。
CYP2C9基質 ワルファリン等	<ul style="list-style-type: none"> ● タフィンラーがCYP2C9を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性があります。 ● CYP2C9により代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性があります。
OATP1B1及びOATP1B3基質 HMG-CoA還元酵素阻害剤（ロスバスタチン）等	<ul style="list-style-type: none"> ● タフィンラーがOATP1B1及びOATP1B3を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあります。 ● OATP1B1及びOATP1B3の基質であるロスバスタチンとの併用により、ロスバスタチンのCmax及びAUCが増加したことが報告されています。
メキニスト	
<ul style="list-style-type: none"> ● メキニストの電子添文【相互作用】の項に記載されている薬剤はありません。 	

(2) 投与方法・投与期間中の注意事項

① 投与方法

【用法及び用量(抜粋)】

<固形腫瘍>

	タフィンラー	メキニスト																		
成人	<ul style="list-style-type: none"> トラメチニブとの併用において、通常、成人にはダブルフェニブとして1回150mgを1日2回、空腹時に経口投与してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。 	<ul style="list-style-type: none"> ダブルフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして2mgを1日1回、空腹時に経口投与してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。 																		
小児	<ul style="list-style-type: none"> トラメチニブとの併用において、通常、小児にはダブルフェニブとして1回75mg～150mgを1日2回、空腹時に経口投与してください。 1回あたりの投与量は体重に基づき、下表により設定してください。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重*</th> <th>26kg以上 38kg未満</th> <th>38kg以上 43kg未満</th> <th>43kg以上 51kg未満</th> <th>51kg以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1回投与量</td> <td>75mg</td> <td>100mg</td> <td>125mg</td> <td>150mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>*26kg未満の小児患者への有効性及び安全性は確立していません。</p>	体重*	26kg以上 38kg未満	38kg以上 43kg未満	43kg以上 51kg未満	51kg以上	1回投与量	75mg	100mg	125mg	150mg	<ul style="list-style-type: none"> ダブルフェニブとの併用において、通常、小児にはトラメチニブとして1～2mgを1日1回、空腹時に経口投与してください。 1回あたりの投与量は体重に基づき、下表により設定してください。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重*</th> <th>26kg以上 38kg未満</th> <th>38kg以上 51kg未満</th> <th>51kg以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与量</td> <td>1mg</td> <td>1.5mg</td> <td>2mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>*26kg未満の小児患者への有効性及び安全性は確立していません。</p>	体重*	26kg以上 38kg未満	38kg以上 51kg未満	51kg以上	投与量	1mg	1.5mg	2mg
体重*	26kg以上 38kg未満	38kg以上 43kg未満	43kg以上 51kg未満	51kg以上																
1回投与量	75mg	100mg	125mg	150mg																
体重*	26kg以上 38kg未満	38kg以上 51kg未満	51kg以上																	
投与量	1mg	1.5mg	2mg																	

<有毛細胞白血病>

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

【用法及び用量に関連する注意(抜粋)】

タフィンラー	メキニスト
<ul style="list-style-type: none"> トラメチニブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していません。 食後に投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告があります。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けてください。 	<ul style="list-style-type: none"> 食後に投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告があります。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けてください。 0.5mg錠と2mg錠の生物学的同等性は示されていないため、2mgを投与する際には0.5mg錠を使用しないでください。
<p>(解説)</p> <ul style="list-style-type: none"> 外国人固形癌患者14例にタフィンラー150mgを高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与した時のAUC及びCmaxは空腹時に比べて、それぞれ約31%及び51%低下が認められました。また、Tmaxは食後服用時に遅延が認められ、空腹時2時間、食後6時間でした。 	<p>(解説)</p> <ul style="list-style-type: none"> 外国人固形癌患者24例にメキニスト2mgを高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与した時のAUC及びCmaxは空腹時に比べて、それぞれ約10%及び70%低下が認められました。また、Tmaxは食後服用時に遅延が認められ、空腹時1.5時間、食後4.03時間でした。

②投与量の調節

- 副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、休薬、減量又は中止してください。
ただし、有棘細胞癌(皮膚の扁平上皮癌)又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができます。

休薬、減量及び中止基準

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

注) NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

<フローチャート：休薬、減量及び中止基準>

```

graph TD
    G1[Grade 1] --> C1[投与継続  
患者の状態を観察する]
    G2[Grade 2] --> T1[忍容可能]
    G2 --> T2[忍容不能]
    T1 --> C1
    T2 --> S1[休薬  
Grade 1以下に  
軽快するまで経過を観察]
    S1 --> L1[Grade 1以下に軽快した  
場合]
    S1 --> L2[Grade 1以下に軽快しない  
場合]
    L1 --> R1[1段階減量して  
投与再開]
    L2 --> S2[原則投与中止]
    G3[Grade 3] --> S1
    S1 --> L3[Grade 1以下に軽快した  
場合]
    S1 --> L4[Grade 1以下に軽快しない  
場合]
    L3 --> R2[1段階減量して  
投与再開]
    L4 --> S2
    S2 --> D1[治療継続が患者にとって  
望ましいと判断された場合]
    S2 --> D2[治療継続が患者にとって  
望ましくない  
と判断された場合]
    D1 --> R2
    D2 --> S3[投与中止]
    G4[Grade 4] --> S4[原則投与中止  
Grade 1以下に  
軽快するまで経過を観察]
    S4 --> L5[Grade 1以下に軽快した  
場合]
    S4 --> L6[Grade 1以下に軽快しない  
場合]
    L5 --> R2
    L6 --> S3
    
```

副作用発現時には、原則として、両剤を同時に減量、休薬又は中止してください。

- ➔ 別添 3. Grade分類(CTCAE v4.0)参照 (p.32)
- ➔ 3. Q&A参照 (p.27)

用量調節の目安(成人)

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

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

用量調節の目安(小児)

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

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

③投与期間中に行う検査

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

治療の流れ

投与にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q & A

別添

2 注意を要する副作用とその対策

(1) 心障害

タフィンラーで
注意を要する副作用

メキニストで
注意を要する副作用

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

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準 (p.8)**を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

- ➔ **別添 4. 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201試験)における左室駆出率 (LVEF) 低下に対する用量調整のガイダンス及び中止基準参照 (p.35)**

【発現状況】

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

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

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

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

副作用	全体 (n=48)
	全Grade n (%)
心障害	16 (33.3)
浮動性めまい	7 (14.6)
駆出率減少	3 (6.3)
洞性頻脈	3 (6.3)
末梢性浮腫	2 (4.2)
洞性徐脈	2 (4.2)
頻脈	2 (4.2)
第一度房室ブロック	1 (2.1)
徐脈	1 (2.1)
胸痛	1 (2.1)
呼吸困難	1 (2.1)
限局性浮腫	1 (2.1)
僧帽弁疾患	1 (2.1)

治療の流れ

投与にあたって

注意を要する
副作用とその対策Q
&
A

別添

(2) 肝機能障害

タフィンラーで 注意を要する副作用

メキニストで 注意を要する副作用

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

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準 (p.8)**を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現状況】

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

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

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

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

副作用	全体 (n=48)
	全Grade n (%)
肝機能障害	12 (25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (20.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (14.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (14.6)

(3) 発熱

タフィンラーで
注意を要する副作用

メキニストで
注意を要する副作用

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

【対処、減量・休薬・中止基準】

- 発熱時には、感染症の有無を評価してください。
- 異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準(p.8)**を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。
- 必要に応じてイブプロフェン、アセトアミノフェン等の解熱剤を投与してください。これらの解熱剤の効果が不十分な場合には経口ステロイド剤の投与を考慮してください。
- 解熱後の再開は適切な解熱剤の併用を検討してください。

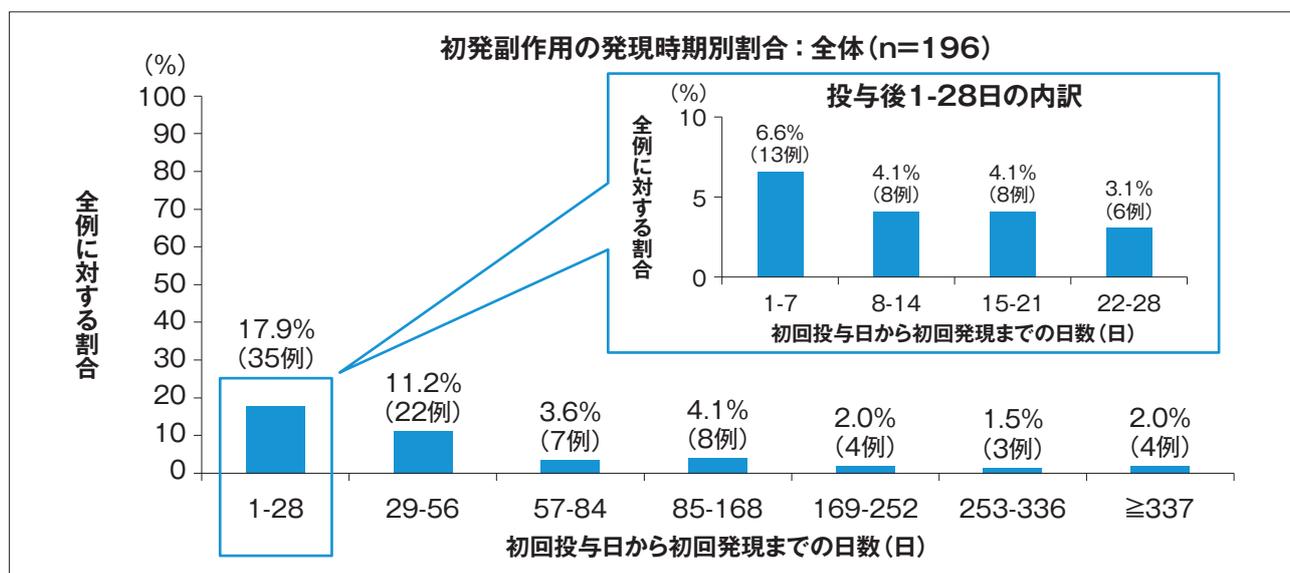
➔ 別添 5. 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201試験) における発熱に対するマネジメントと用量調整のガイダンス参照 (p.36)

【発現状況】

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

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

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況



2 注意を要する副作用とその対策

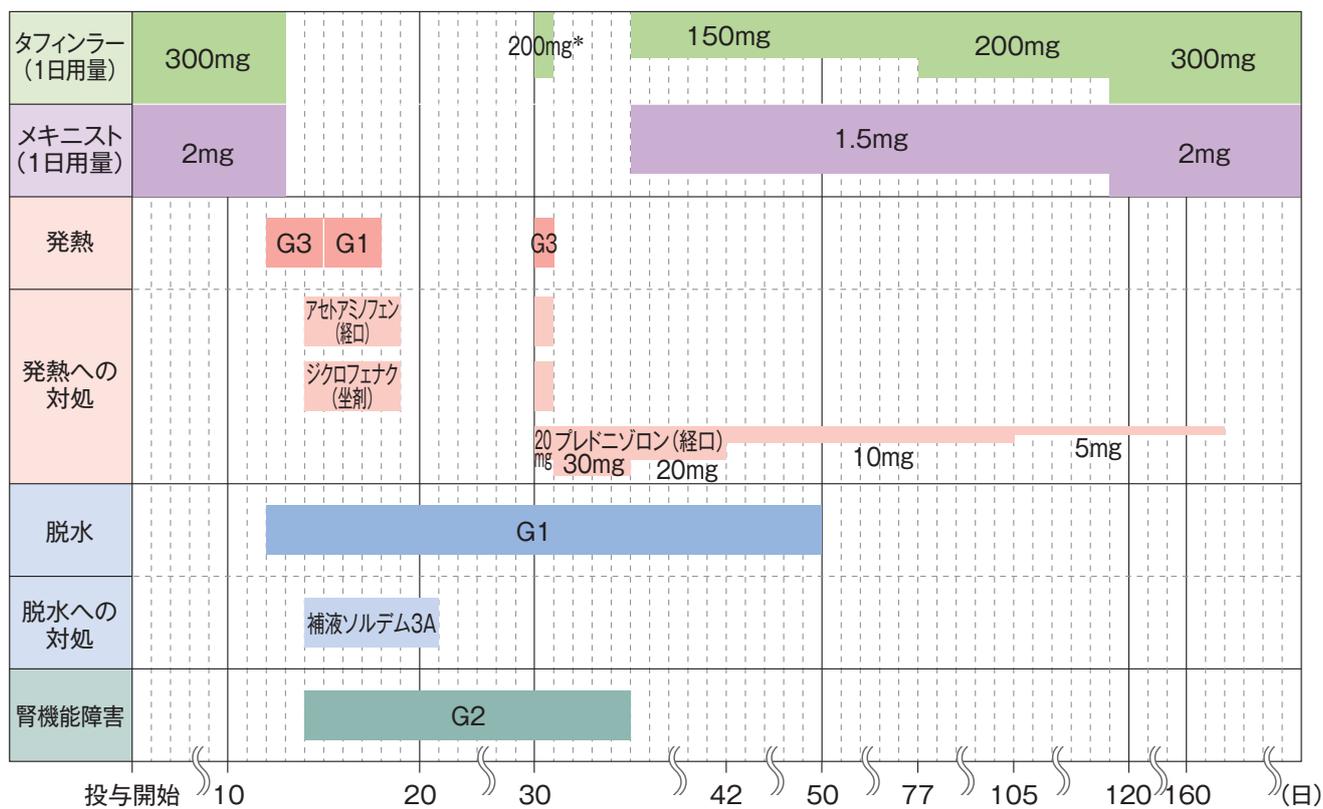
小児を対象としたX2101試験(パートC・D)における発熱の副作用の発現状況は以下の通りでした。

副作用	全体(n=48)
	全Grade n(%)
発熱	26(54.2)
発熱	25(52.1)
インフルエンザ様疾患	5(10.4)

【症例経過の概要】

性別/年齢：男性・50代
原疾患：悪性黒色腫

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



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

治療の流れ

投与にあたって

副作用とその他の対策

Q & A

別添

(4) 眼障害

タフィンラーで 注意を要する副作用

メキニストで 注意を要する副作用

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

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準 (p.8)**を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現状況】

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

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

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

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

副作用	全体 (n=48)
	全Grade n (%)
眼障害	3 (6.3)
虹彩毛様体炎	2 (4.2)
ぶどう膜炎	1 (2.1)
視力障害	1 (2.1)

(5) 静脈血栓塞栓症

タフィンラーで
注意を要する副作用

メキニストで
注意を要する副作用

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

【対処、減量・休薬・中止基準】

下肢の疼痛又は腫れ、呼吸困難、胸痛又は意識障害等、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を疑う異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準(p.8)**を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現状況】

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

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

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

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

(6) 脳血管障害

タフィンラーで 注意を要する副作用

メキニストで 注意を要する副作用

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

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準 (p.8)** を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現状況】

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

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

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

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

(7) 有棘細胞癌

タフィンラーで 注意を要する副作用

メキニストで 注意を要する副作用

- 皮膚有棘細胞癌などの有棘細胞癌(皮膚の扁平上皮癌)があらわれることがあります。
- X2201試験において、有毛細胞白血病患者では他がん種の患者よりも有棘細胞癌の発現頻度が高い傾向が認められました(皮膚有棘細胞癌：5.5%、扁平上皮癌：5.5%)。
- 投与開始前及び投与中は定期的に皮膚の状態を確認してください。
- 患者には、全身の皮膚を観察し、皮膚の異常が認められた場合には速やかに医療機関を受診するよう指導してください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

- 異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
- 外科的切除等の適切な処置を行った上で、休薬、減量することなく治療を継続することができます。

【発現状況】

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

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

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

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

(8) 有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍

タフィンラーで 注意を要する副作用

メキニストで 注意を要する副作用

- 有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍があらわれることがあります。
- X2201試験において、有毛細胞白血病患者では他がん種の患者よりも悪性腫瘍（二次発癌）の発現頻度に高い傾向が認められました（基底細胞癌：12.7%）。
- 変異型RASを伴う野生型BRAF細胞をBRAF阻害剤で処理することにより、MAPKシグナル伝達の活性化が示されていることから、RAS遺伝子変異を有する悪性腫瘍の危険性が増加するおそれがあります。
- 投与開始前及び投与中は定期的に皮膚の状態を確認してください。
- 患者には、全身の皮膚を観察し、皮膚の異常に気づいた場合には速やかに医師に相談するよう指導してください。
- 皮膚以外の部位に悪性腫瘍があらわれることがあるので、血液検査等を定期的に行うなど、患者の状態について十分に観察してください。

【対処、減量・休薬・中止基準】

- 異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
- 原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で休薬、減量することなく治療の継続が可能です。

【発現状況】

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

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

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

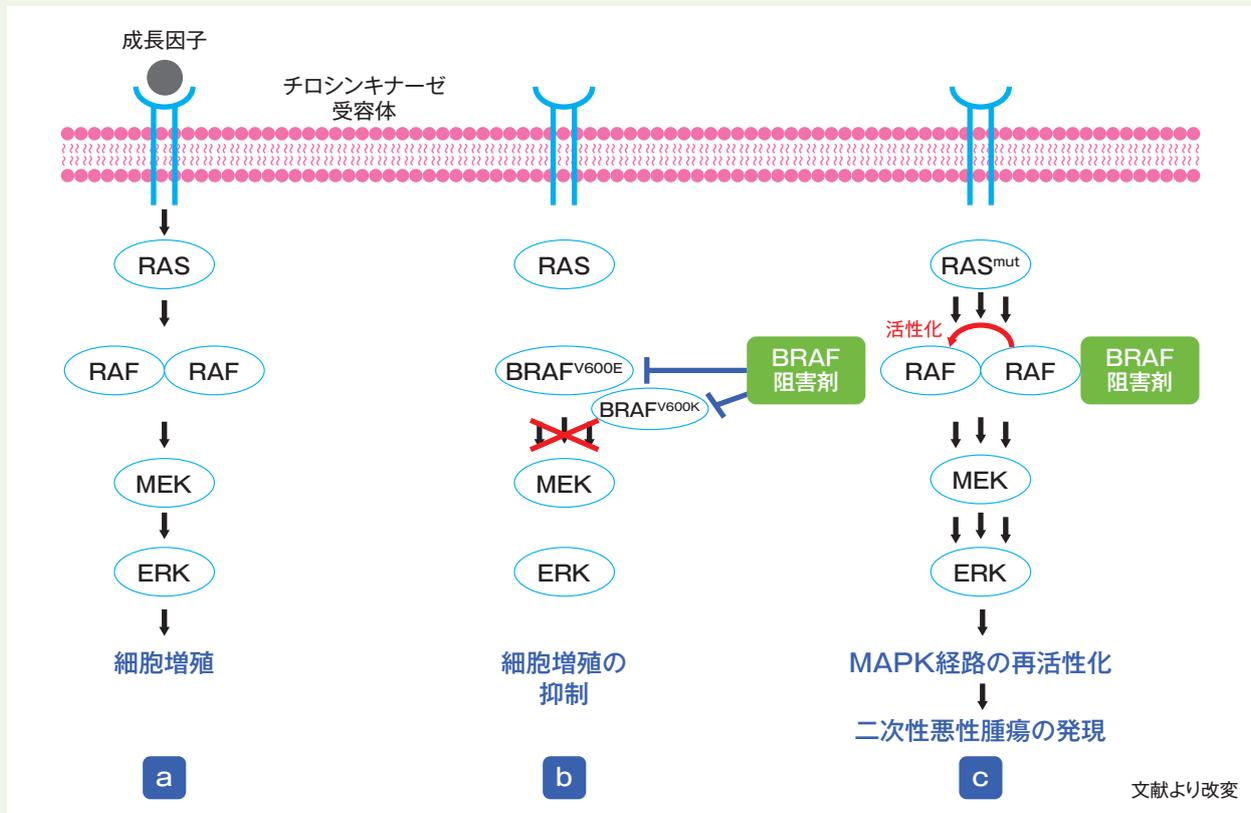
小児を対象としたX2101試験（パートC・D）における有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の副作用の発現は認められませんでした。

二次性悪性腫瘍の発生メカニズム

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

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

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



文献より改変

参考文献

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

治療の流れ

投与にあたって

注意を要する副作用とその対策

Q & A

別添

(9) 横紋筋融解症

タフィンラーで
注意を要する副作用

メキニストで
注意を要する副作用

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

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準 (p.8)**を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現状況】

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

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

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

小児を対象としたX2101試験 (パートC・D)における横紋筋融解症の副作用の発現は認められませんでした。

(10) 間質性肺疾患

タフィンラーで
注意を要する副作用

メキニストで
注意を要する副作用

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

【対処、減量・休薬・中止基準】

胸部画像検査 (胸部X線、胸部CT検査)、動脈血液ガス分析等により、間質性肺疾患を疑う異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準 (p.8)** を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行ってください。

【発現状況】

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

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

*多発性骨髄腫を除く固形腫瘍及び有毛細胞白血病の196例における発現状況

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

(11) その他注意すべき副作用(皮膚障害)

タフィンラーで 注意を要する副作用

メキニストで 注意を要する副作用

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

【対処、減量・休薬・中止基準】

異常が認められた場合には、**休薬、減量及び中止基準(p.8)**を参考に休薬又は減量するなど適切な処置を行ってください。

- ➔ **付録 国際共同第Ⅱ相臨床試験(X2201試験)における皮膚疹に対するマネジメントと用量調整のガイダンス及び中止基準参照 (p.37)**

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

- 皮膚障害の発現予防：日焼け止めを使用し、できる限り日光を浴びないようにし、必要に応じてアルコール無添加の皮膚軟化クリーム、外用ステロイド及び抗生物質を使用する。
 - 皮膚障害が発現した場合の対処法：そう痒部位への冷湿布及び経口抗ヒスタミン剤の使用等を行う。
 - 手足皮膚反応が発現した場合の対処法：生活スタイルの変更や対症療法を行う。
- ➔ **付録 国際共同第Ⅱ相臨床試験(X2201試験)における皮膚疹に対するサポータティブケアのガイドライン、手足皮膚反応に対するマネジメントのガイドライン参照 (p.38)**

3 Q&A

Q メキニストを1日2回に分けて投与してもよいですか？

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

Q 飲み忘れた場合はどのように対処すればよいですか？

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

Q 肝機能障害のある患者に投与する際に、注意する点がありますか？

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

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

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

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

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

幾何平均値±(幾何変動係数%)、n=1又は2の場合は個別値

注1) NCI分類

注2) メキニストの承認用法・用量は、ダブラフェニブとの併用において、通常、成人にはトラメチニブとして2mgを1日1回、空腹時に経口投与である。

Q 副作用発現時にどちらの薬剤を減量、休薬又は中止すればよいですか？

A 原則として、両剤を同時に減量、休薬、又は中止してください。

<参考>

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

例外：

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

Q 成人又は小児に投与した場合の薬物動態はどうなっていますか？

A

タフィンラー

- 日本人固形癌患者にダブルフェニブ75~150mgを単回及び反復経口投与したときの1日目、21日目の薬物動態パラメータは以下の通りでした。

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

幾何平均値(変動係数%)、Tmaxは中央値(最小値-最大値)

*1 n=5

小児

- 海外第I相試験(A2102試験及びX2101試験)及び国際共同第II相試験(G2201試験)に組み入れられた109例(6歳以上18歳未満)のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、①26kg以上38kg未満の患者に75mg、②38kg以上43kg未満の患者に100mg、③43kg以上51kg未満の患者に125mg、④51kg以上の患者に150mgをそれぞれ1日2回反復経口投与した際の、ダブルフェニブCmax(µg/mL)及びAUC_{0-12h}(µg·hr/mL)の中央値は、①1.29及び4.35、②1.48及び5.20、③1.65及び6.05ならびに④1.50及び5.25と推定されました。

メキニスト

- 日本人固形癌患者にダブルフェニブ併用下でトラメチニブ2mgを単回及び反復経口投与したときの1日目、21日目の薬物動態パラメータは以下の通りでした。

	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC*2 (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
成人 1日目	6	7.82 (112)	0.97 (0.9-23.8)	376*3 (23.1)	82.9*3 (46.8)
成人 21日目	6	32.5 (20.2)	1.2 (0.9-5.9)	448 (25.5)	—

幾何平均値(変動係数%)、Tmaxは中央値(最小値-最大値)

*2 1日目はAUC_{inf}、21日目はAUC_{0-24h}

*3 n=5

小児

- 海外第I相試験(A2102試験及びX2101試験)及び国際共同第II相試験(G2201試験)に組み入れられた95例(6歳以上18歳未満)のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、①26kg以上38kg未満の患者に1mg、②38kg以上51kg未満の患者に1.5mg、③51kg以上の患者に2mgをそれぞれ1日1回反復経口投与した際の、トラメチニブのCmax(ng/mL)及びAUC_{0-24h}(ng·hr/mL)の中央値は、①15.3及び256.4、②19.8及び345.1ならびに③21.1及び381.5と推定されました。

別添

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

<付録>

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

1. 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201試験) における選択・除外基準

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

2. 患者説明

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

【タフィンラー及びメキニストについて】

タフィンラーとメキニストの併用投与は標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）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して、併用で投与する治療薬です。

【有効性】

タフィンラーとメキニストの併用療法は、標準的な治療選択肢のない*BRAF* V600E変異を有する固形腫瘍患者、*BRAF* V600E変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病患者*等（18歳以上）を対象とした臨床試験において、抗腫瘍効果が認められています。

* プリンアナログによる一次治療に不応もしくは当該治療の1年以内に再発した、又は2つ以上の治療後に増悪した有毛細胞白血病患者

【注意を要する副作用と対応】

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

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

【その他の注意】

タフィンラー	メキニスト
<ul style="list-style-type: none"> 動物試験で雄性生殖器に影響を与える知見が報告されていますので、不可逆的な精子形成機能障害を起こすおそれがあることをパートナーが妊娠する可能性のある男性患者に説明してください。また、タフィンラー服用中及び服用終了後、目安として少なくとも16週間は適切な避妊を行うよう指導してください。 妊娠可能な患者には、タフィンラー服用中及び服用終了後、目安として少なくとも2週間は適切な避妊を行うよう指導してください。 	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠中の患者に投与する場合、及び投与中に妊娠した場合には、胎児に対する危険性を患者に説明してください。 妊娠可能な患者には、メキニスト服用中及び服用終了後、目安として少なくとも4か月間は適切な避妊を行うよう指導してください。
タフィンラー・メキニスト共通	
<p>幼若動物を用いた試験において、いずれの薬剤でも骨格成熟や性成熟に対する影響が報告されています。18歳未満の患者に投与する場合、成長発達に及ぼす影響を含め安全性について説明してください。</p>	

【保存方法】

タフィンラー	メキニスト
<ul style="list-style-type: none"> 室温で保存します。 	<ul style="list-style-type: none"> 遮光して、25℃以下で保存します。光及び湿気を避けるため、乾燥剤を同封した元の容器に入れて、服用前に取り出してください。また服用の都度、容器を密栓するよう指導してください。

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

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

- 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



3. Grade分類 (CTCAE v4.0)

本編 参照頁		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
心障害 (p.11)	駆出率減少	—	安静時駆出率 (EF) が50~40%; ペースラインから10~20%低下	安静時駆出率 (EF) が<40~20%; ペースラインから>20%低下	安静時駆出率 (EF) <20%
	左室収縮機能障害	—	—	心拍出量の低下により症状があるが治療に反応するもの	心拍出量の低下による心不全が治療に反応しないまたはコントロール不良; 心室補助装置や静脈内昇圧剤のサポートまたは心臓移植を要する
	心不全	症状はないが、検査値 (例: BNP [脳性ナトリウム利尿ペプチド]) や画像検査にて心臓の異常がある	軽度から中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症; 治療を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する (例: 持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)
	動悸	軽度の症状がある; 治療を要さない	治療を要する	—	—
肝機能障害 (p.13)	アルカリホスファターゼ増加	> ULN ~ 2.5 × ULN	>2.5~5.0×ULN	> 5.0 ~ 20.0 × ULN	>20.0×ULN
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	> ULN ~ 3.0 × ULN	>3.0~5.0×ULN	> 5.0 ~ 20.0 × ULN	>20.0×ULN
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				
	GGT (γ-グルタミルトランスフェラーゼ) 増加	> ULN ~ 2.5 × ULN	>2.5~5.0×ULN	> 5.0 ~ 20.0 × ULN	>20.0×ULN
	血中ビリルビン増加	> ULN ~ 1.5 × ULN	>1.5~3.0×ULN	> 3.0 ~ 10.0 × ULN	>10.0×ULN
肝不全	—	—	羽ばたき振戦; 軽度の脳症; 身の回りの日常生活動作の制限	中等度から高度の脳症; 昏睡; 生命を脅かす	
発熱 (p.14)	発熱	38.0~39.0℃	>39.0~40.0℃	>40.0℃が≤24時間持続	>40.0℃が>24時間持続
	インフルエンザ様症状	軽度のインフルエンザ様症状がある	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限	—
眼障害 (p.17)	網膜剥離	症状がない	滲出性で視力が0.5以上	裂孔原性または滲出性の剥離; 外科的処置を要する; 視力の低下 (0.5未満, 0.1を超える)	罹患眼の失明 (0.1以下)

治療の流れ

投与にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q & A

別添

本編参照頁		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
眼障害 (p.17)	霧視	治療を要さない	症状がある: 身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限	—
	ぶどう膜炎	症状がない;臨床所見または検査所見のみ	前部ぶどう膜炎;内科的治療を要する	後部または全ぶどう膜炎;	罹患眼の失明(0.1以下)
	網膜血管障害	—	外用薬の投与を要する	硝子体内投薬を要する;外科的処置を要する	—
	網膜症	症状がない;臨床所見または検査所見のみ	症状があり, 中等度の視力の低下を伴う(0.5以上);身の回り以外の日常生活動作の制限	症状があり, 顕著な視力の低下を伴う(0.5未満);活動不能/動作不能;身の回りの日常生活動作の制限	罹患眼の失明(0.1以下)
	羞明	症状があるが日常生活動作の制限がない	身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限	—
	眼乾燥	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;潤滑剤で改善する軽度の症状がある	症状がある;複数薬剤での治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	視力低下(0.5未満);身の回りの日常生活動作の制限	—
静脈血栓塞栓症 (p.18)	血栓塞栓症	静脈血栓症(例: 表在性血栓症)	静脈血栓症(例: 合併症のない深部静脈血栓症);内科的治療を要する	血栓症(例: 合併症のない肺塞栓症(静脈), 心内塞栓(動脈)のない血栓症);内科的治療を要する	生命を脅かす(例: 肺塞栓症, 脳血管イベント, 動脈系循環不全);循環動態が不安定または神経学的に不安定;緊急処置を要する
脳血管障害 (p.19)	脳卒中	症状がない, または軽度の神経障害がある;画像所見のみ	中等度の神経障害がある	高度の神経障害がある	生命を脅かす;緊急処置を要する
横紋筋融解症 (p.23)	CPK増加	>ULN~2.5×ULN	>2.5×ULN~5×ULN	>5×ULN~10×ULN	>10×ULN
間質性肺疾患 (p.24)	肺臓炎	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	症状がある;内科的治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある;身の回りの日常生活動作の制限;酸素を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する(例: 気管切開/挿管)
皮膚障害 (p.25)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎(例: 紅斑, 浮腫, 角質増殖症)	疼痛を伴う皮膚の変化(例: 角層剥離, 水疱, 出血, 浮腫, 角質増殖症);身の回り以外の日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の皮膚の変化(例: 角層剥離, 水疱, 出血, 浮腫, 角質増殖症);身の回りの日常生活動作の制限	—

本編 参照頁		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
皮膚障害 (p.25)	ざ瘡様皮疹	体表面積の<10%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10~30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない;社会心理学的な影響を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占める紅色丘疹および/または膿疱で、そう痒や圧痛の有無は問わない;身の回りの日常生活動作の制限;経口抗菌薬を要する局所の重複感染	紅色丘疹および/または膿疱が体表のどの程度の面積を占めるかによらず、そう痒や圧痛の有無も問わないが、静注抗菌薬を要する広範囲の局所の二次感染を伴う;生命を脅かす
	斑状丘疹状皮疹	症状(例:そう痒,熱感,ひきつれ)の有無は問わない,体表面積の<10%を占める斑状疹/丘疹	症状(例:そう痒,熱感,ひきつれ)の有無は問わない,体表面積の10~30%を占める斑状疹/丘疹;身の回り以外の日常生活動作の制限	症状の有無は問わない,体表面積の>30%を占める斑状疹/丘疹;身の回りの日常生活動作の制限	—
	丘疹膿疱性皮疹	体表面積<10%に及ぶ丘疹および/または膿疱,そう痒や圧痛の有無は問わない	体表面積の10~30%に及ぶ丘疹および/または膿疱,そう痒や圧痛の有無は問わない;社会心理学的な影響を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%に及ぶ丘疹および/または膿疱,そう痒や圧痛の有無は問わない;身の回りの日常生活動作の制限;重複感染を伴い,経口の抗菌薬を要する	体表面積のすべてに及ぶ丘疹および/または膿疱,そう痒や圧痛の有無は問わない;重複感染を伴い,抗菌薬の静脈内投与を要する;生命を脅かす
	皮膚乾燥	体表面積の<10%を占めるが紅斑やそう痒は伴わない	体表面積の10~30%を占め,紅斑またはそう痒を伴う;身の回り以外の日常生活動作の制限	体表面積の>30%を占め,そう痒を伴う;身の回りの日常生活動作の制限	—
	そう痒症	軽度または限局性;局所治療を要する	激しいまたは広範囲;間欠性;掻破による皮膚の変化(例:浮腫,丘疹形成,擦過,苔癬化,滲出/痂皮);内服治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	激しいまたは広範囲;常時;身の回りの日常生活動作や睡眠の制限;経口副腎皮質ステロイドまたは免疫抑制療法を要する	—
	皮膚および皮下組織障害、その他(具体的に記載)	症状がない,または軽度の症状がある;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	中等症;最小限/局所的/非侵襲的治療を要する;年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが,ただちに生命を脅かすものではない;入院または入院期間の延長を要する;活動不能/動作不能;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急の処置を要する

Grade 5はすべて省略
ULN:施設基準値上限

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

治療の流れ

投与にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q & A

別添

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

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

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

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

5. 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201試験) における発熱に対するマネジメントと用量調整のガイダンス

臨床試験では、体温が38.5℃になった場合を発熱と定義して評価しました。

発熱の発現回数	処置及び用量調整
何回目でも※1	<ul style="list-style-type: none"> ● 感染及び過敏症の臨床評価 ● 臨床検査 (全血算、電解質、クレアチニン、BUN、CRP、肝機能検査、血液培養、及び尿培養) ● 必要に応じて水分補給 (脱水の徴候がない被験者には経口水分補給を勧める。脱水/低血圧を伴う発熱を発現した被験者には静脈内輸液を推奨する)
1回目の発現	<ul style="list-style-type: none"> ● 臨床上の必要性に応じて解熱剤を投与し、悪寒、腎不全、脱水又は低血圧を伴う場合は予防療法を開始する。アセトアミノフェン (パラセタモール)、イブプロフェン、又は施設の標準的治療に従って適切な解熱剤を使用する。3日間発熱がなければ解熱剤の予防的投与は中止してもよい。 ● タフィンラーを休薬する (メキニストの投与は継続する)。 ● 発熱がベースラインの状態まで軽快したら、同用量でタフィンラーの投与を再開する (メキニストの投与は同用量で継続する)。 ● 脱水、低血圧、又は腎不全を伴う発熱の場合、タフィンラーの用量を1段階減量する (メキニストの投与は同用量で継続する)※2。
2回目の発現	<ul style="list-style-type: none"> ● 1回目の発現と同じ対応を行う。及び ● 発熱後3日以内に <ul style="list-style-type: none"> ・ 解熱療法を至適化する。 ・ 経口コルチコステロイド (プレドニゾン10mg) を5日間以上又は臨床上の必要性に応じて投与することを検討する※3。
3回目以降	<ul style="list-style-type: none"> ● タフィンラーを休薬する (メキニストの投与は継続する)。 ● 発熱がベースラインの状態まで軽快したら、タフィンラーの投与を1段階減量して再開する (メキニストの投与は同用量で継続する)※3。 ● 発熱後3日以内に <ul style="list-style-type: none"> ・ 治療抵抗性の発熱については、臨床上の必要性に応じて経口コルチコステロイドの用量を至適化する※2。 ・ 経口コルチコステロイドを漸減して、発熱が再発した場合は、ステロイド投与を再開する。 ・ 経口コルチコステロイドを漸減できない場合は、メディカルリードに相談する。

略号：BUN=blood urea nitrogen (血中尿素窒素)、CRP=C-reactive protein (C反応性蛋白)

※1 硬直、重度の悪寒等を伴う発熱を発現した被験者については、各事象の臨床評価及び臨床検査を実施する。1回目の発現時に非ステロイド性解熱剤の投与を速やかに開始し、タフィンラーを休薬後、再開する場合には非ステロイド性解熱剤の予防的投与を行うことを推奨する。

※2 非ステロイド性解熱剤で管理できない硬直、重度の悪寒等を伴う発熱を発現した被験者では、発熱の2回目の発現時に経口コルチコステロイドの投与を開始し、その後の発現時に徐々に増量する。

※3 経口コルチコステロイドの増量を含む至適支持療法で管理できない重度の再発性硬直を伴う発熱の場合は、治験責任医師の判断でタフィンラーを1段階減量する。減量後4週間以内に発熱が認められない場合は、タフィンラーを再度増量してもよい。

<付録>

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

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

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

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

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

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

<付録>

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

発疹に対するサポータティブケアのガイドライン*

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

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

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

手足皮膚反応に対するマネジメントのガイドライン*

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

※国内未承認の薬剤が含まれます。各製品の最新の添付文書を確認してください。

治療の流れ

投与にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q & A

別添

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

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

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝祭日及び当社休日を除く)

TBF00001ZB0001 (HD_EM)

2023年11月作成