

## 電子添文改訂のお知らせ

2023年11月

製造販売  
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

抗悪性腫瘍剤

BRAF阻害剤

ダブルフェニブメシル酸塩カプセル

**タフィンラー<sup>®</sup>カプセル 50mg**  
**タフィンラー<sup>®</sup>カプセル 75mg**  
Tafinlar<sup>®</sup> Capsules

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<sup>®</sup>錠 0.5mg**  
**メキニスト<sup>®</sup>錠 2mg**  
Mekinist<sup>®</sup> Tablets

このたび、標記製品の効能又は効果、並びに用法及び用量の一部変更承認に伴い、電子化された添付文書（電子添文）の記載内容を改訂いたしましたのでお知らせいたします。

今後のご使用に際しましてご参照下さいますようお願い申し上げます。

### ◇4.効能又は効果、6.用法及び用量（全文）

#### タフィンラーカプセル

改訂後（2023年11月改訂）	改訂前
<p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○<u>BRAF遺伝子変異を有する悪性黒色腫</u></li><li>○<u>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</u></li><li>○<u>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）</u></li><li>○<u>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</u></li></ul>	<p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○<u>BRAF遺伝子変異を有する悪性黒色腫</u></li><li>○<u>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</u></li></ul> <p>←追記</p>

改訂後（2023年11月改訂）	改訂前										
<p><b>6. 用法及び用量</b></p> <p><b>〈悪性黒色腫〉</b> 通常、成人にはダブラフェニブとして1回150mgを1日2回、空腹時に経口投与する。ただし、術後補助療法の場合には、トラメチニブと併用し、投与期間は12ヵ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><b>〈非小細胞肺癌、有毛細胞白血病〉</b> トラメチニブとの併用において、通常、成人にはダブラフェニブとして1回150mgを1日2回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><b>〈固形腫瘍〉</b> トラメチニブとの併用において、通常、ダブラフェニブとして以下の用量を1日2回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・成人には、1回150mg</li> <li>・小児には、体重に合わせて次の用量</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="padding: 5px;">体重</td> <td style="padding: 5px;">26kg以上 38kg未満</td> <td style="padding: 5px;">38kg以上 43kg未満</td> <td style="padding: 5px;">43kg以上 51kg未満</td> <td style="padding: 5px;">51kg以上</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">1回 投与量</td> <td style="padding: 5px;">75mg</td> <td style="padding: 5px;">100mg</td> <td style="padding: 5px;">125mg</td> <td style="padding: 5px;">150mg</td> </tr> </table>	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	<p><b>6. 用法及び用量</b></p> <p><b>〈悪性黒色腫〉</b> 通常、成人にはダブラフェニブとして1回150mgを1日2回、空腹時に経口投与する。ただし、術後補助療法の場合には、トラメチニブと併用し、投与期間は12ヵ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p><b>〈非小細胞肺癌〉</b> トラメチニブとの併用において、通常、成人にはダブラフェニブとして1回150mgを1日2回、空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>←追記</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							

〔下線部( )追記〕

## メキニスト錠

改訂後（2023年11月改訂）	改訂前
<p><b>4. 効能又は効果</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○<u>BRAF</u>遺伝子変異を有する悪性黒色腫</li> <li>○<u>BRAF</u>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</li> <li>○標準的な治療が困難な<u>BRAF</u>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）</li> <li>○<u>BRAF</u>遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病</li> </ul>	<p><b>4. 効能又は効果</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○<u>BRAF</u>遺伝子変異を有する悪性黒色腫</li> <li>○<u>BRAF</u>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</li> </ul> <p>←追記</p>

改訂後 (2023年11月改訂)	改訂前								
<p><b>6. 用法及び用量</b></p> <p><b>〈悪性黒色腫〉</b></p> <p>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。</p> <p><b>〈非小細胞肺癌、有毛細胞白血病〉</b></p> <p>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。</p> <p><b>〈固形腫瘍〉</b></p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・成人には、2mg</li> <li>・小児には、体重に合わせて次の用量</li> </ul> <table border="1" data-bbox="239 1019 842 1153"> <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>	体重	26kg以上 38kg未満	38kg以上 51kg未満	51kg以上	投与量	1mg	1.5mg	2mg	<p><b>6. 用法及び用量</b></p> <p>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。</p> <p>←追記</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						

[下線部( )追記]

## ◇改訂理由及び解説（効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認に伴う改訂）

「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」の効能追加に伴い改訂しました。

## ◇その他の改訂内容(改訂部分抜粋)

### タフィンラーカプセル

改訂後（2023年11月改訂）	改訂前
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈効能共通〉</p> <p>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、<i>BRAF</i>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： <a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</a></p> <p>〈悪性黒色腫〉</p> <p>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。[17.1.1-17.1.5参照]</p> <p>〈非小細胞肺癌〉</p> <p>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。[17.1.6参照]</p> <p>5.4 (略)</p> <p>〈固形腫瘍〉</p> <p>5.5 組織球症患者は本剤の投与対象となり得る。</p> <p>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。[17.1.7、17.1.8参照]</p> <p>5.7 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。</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈効能共通〉</p> <p>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、<i>BRAF</i>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薬等を用いること。</p> <p>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。</p> <p>〈非小細胞肺癌〉</p> <p>5.3 (略)</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p>

改訂後 (2023年11月改訂)	改訂前																																				
<p>〈有毛細胞白血病〉</p> <p>5.8 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。[17.1.7参照]</p>	<p>←追記</p>																																				
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>〈効能共通〉</p> <p>7.1、7.2 (略)</p> <p>7.3 本剤投与により副作用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。</p> <p style="text-align: center;">休薬、減量及び中止基準</p> <table border="1" data-bbox="240 902 842 1283"> <thead> <tr> <th>NCI-CTCAE <sup>注1)</sup> による Grade 判定</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>忍容不能なGrade 2 又はGrade 3</td> <td>休薬 Grade 1以下まで軽快後、1段階減量して投与を再開</td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定</p> <p style="text-align: center;">用量調節の目安 (成人)</p> <table border="1" data-bbox="240 1384 842 1657"> <thead> <tr> <th>用量調節段階<sup>注2)</sup></th> <th>1回投与量 (1日2回)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常投与量</td> <td>150mg</td> </tr> <tr> <td>1 段階減量</td> <td>100mg</td> </tr> <tr> <td>2 段階減量</td> <td>75mg</td> </tr> <tr> <td>3 段階減量</td> <td>50mg</td> </tr> <tr> <td>4 段階減量</td> <td>投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>	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	用量調節段階 <sup>注2)</sup>	1回投与量 (1日2回)	通常投与量	150mg	1 段階減量	100mg	2 段階減量	75mg	3 段階減量	50mg	4 段階減量	投与中止	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>7.1、7.2 (略)</p> <p>7.3 本剤投与により副作用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。</p> <p style="text-align: center;">休薬、減量及び中止基準</p> <table border="1" data-bbox="900 902 1501 1283"> <thead> <tr> <th>NCI-CTCAE <sup>注1)</sup> による Grade 判定</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>忍容不能なGrade 2 又はGrade 3</td> <td>休薬 Grade 1以下まで軽快後、1段階減量して投与を再開</td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定</p> <p style="text-align: center;">用量調節の目安</p> <table border="1" data-bbox="900 1384 1501 1657"> <thead> <tr> <th>用量調節段階<sup>注2)</sup></th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常投与量</td> <td>1回150mg (1日2回)</td> </tr> <tr> <td>1 段階減量</td> <td>1回100mg (1日2回)</td> </tr> <tr> <td>2 段階減量</td> <td>1回75mg (1日2回)</td> </tr> <tr> <td>3 段階減量</td> <td>1回50mg (1日2回)</td> </tr> <tr> <td>4 段階減量</td> <td>投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>	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	用量調節段階 <sup>注2)</sup>	投与量	通常投与量	1回150mg (1日2回)	1 段階減量	1回100mg (1日2回)	2 段階減量	1回75mg (1日2回)	3 段階減量	1回50mg (1日2回)	4 段階減量	投与中止
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																																				
用量調節段階 <sup>注2)</sup>	1回投与量 (1日2回)																																				
通常投与量	150mg																																				
1 段階減量	100mg																																				
2 段階減量	75mg																																				
3 段階減量	50mg																																				
4 段階減量	投与中止																																				
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																																				
用量調節段階 <sup>注2)</sup>	投与量																																				
通常投与量	1回150mg (1日2回)																																				
1 段階減量	1回100mg (1日2回)																																				
2 段階減量	1回75mg (1日2回)																																				
3 段階減量	1回50mg (1日2回)																																				
4 段階減量	投与中止																																				

改訂後 (2023年11月改訂)	改訂前																														
<p style="text-align: center;">用量調節の目安 (小児)</p> <table border="1" data-bbox="164 230 767 501"> <thead> <tr> <th>用量調節段階<sup>注2)</sup></th> <th colspan="4">1回投与量 (1日2回)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常投与量</td> <td>75mg</td> <td>100mg</td> <td>125mg</td> <td>150mg</td> </tr> <tr> <td>1 段階減量</td> <td>50mg</td> <td>75mg</td> <td>100mg</td> <td>100mg</td> </tr> <tr> <td>2 段階減量</td> <td>投与中止</td> <td>50mg</td> <td>75mg</td> <td>75mg</td> </tr> <tr> <td>3 段階減量</td> <td>—</td> <td>投与中止</td> <td>50mg</td> <td>50mg</td> </tr> <tr> <td>4 段階減量</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>投与中止</td> <td>投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>〈固形腫瘍〉</p> <p>7.4 26kg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。</p>	用量調節段階 <sup>注2)</sup>	1回投与量 (1日2回)				通常投与量	75mg	100mg	125mg	150mg	1 段階減量	50mg	75mg	100mg	100mg	2 段階減量	投与中止	50mg	75mg	75mg	3 段階減量	—	投与中止	50mg	50mg	4 段階減量	—	—	投与中止	投与中止	<p style="text-align: center;">改訂前</p> <p>←追記</p>
用量調節段階 <sup>注2)</sup>	1回投与量 (1日2回)																														
通常投与量	75mg	100mg	125mg	150mg																											
1 段階減量	50mg	75mg	100mg	100mg																											
2 段階減量	投与中止	50mg	75mg	75mg																											
3 段階減量	—	投与中止	50mg	50mg																											
4 段階減量	—	—	投与中止	投与中止																											
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>〈悪性黒色腫、非小細胞肺癌、有毛細胞白血病〉</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>〈固形腫瘍〉</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。また、6歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量について、十分な検討は行われていない。</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>←追記</p>																														
<p>11.副作用</p> <p>11.1 重大な副作用<sup>注1)、注2)、注3)</sup></p> <p>11.1.1 有棘細胞癌</p> <p>皮膚有棘細胞癌 (0.5%、1.6%)、ケラトアカン トーマ (0.2%、3.7%)、ポーエン病 (0.5%、頻度不明) があらわれることがある。臨床試験において、有毛細胞白血病患者では他がん種の患者よりも有棘細胞癌の発現頻度に高い傾向が認められた (皮膚有棘細胞癌 (5.5%、頻度不明)、扁平上皮癌 (5.5%、頻度不明))<sup>注4)</sup>。[8.2参照]</p> <p>11.1.2 悪性腫瘍 (二次発癌)</p> <p>原発性悪性黒色腫 (0.1%、1.1%) 等の悪性腫瘍 (二次発癌) があらわれることがある。臨床試験において、有毛細胞白血病患者では他がん種の患者よりも悪性腫瘍 (二次発癌) の発現頻度に高い傾向が認められた (基底細胞癌 (12.7%、頻度不明))<sup>注4)</sup>。[8.3参照]</p> <p>11.1.3 心障害</p> <p>心不全 (0.1%、0.5%)、左室機能不全 (0.2%、1.4%)、駆出率減少 (5.9%、4.7%) 等の重篤な心障害があらわれることがある。[8.4、9.1.1参照]</p>	<p>11.副作用</p> <p>11.1 重大な副作用<sup>注1)、注2)、注3)</sup></p> <p>11.1.1 有棘細胞癌</p> <p>皮膚有棘細胞癌 (0.5%、1.6%)、ケラトアカン トーマ (0.3%、3.7%)、ポーエン病 (0.5%、頻度不明) があらわれることがある。[8.2参照]</p> <p>11.1.2 悪性腫瘍 (二次発癌)</p> <p>原発性悪性黒色腫 (0.1%、1.1%) 等の悪性腫瘍 (二次発癌) があらわれることがある。[8.3参照]</p> <p>11.1.3 心障害</p> <p>心不全 (0.1%、0.5%)、左室機能不全 (0.2%、1.4%)、駆出率減少 (5.7%、4.7%) 等の重篤な心障害があらわれることがある。[8.4、9.1.1参照]</p>																														

改訂後 (2023年11月改訂)				
<b>11.1.4 肝機能障害</b>				
ALT (11.3%、1.6%)、AST (11.5%、0.5%) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.6、9.3.1参照]				
<b>11.1.5 (略)</b>				
<b>11.1.6 脳血管障害</b>				
脳出血 (0.1%、頻度不明)、脳血管発作 (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、トラメチニブとの併用時、本剤単独投与時の順に記載した。				
<b>11.2 その他の副作用</b>				
トラメチニブとの併用時 <sup>注2)</sup>				
	10%以上	1%~10%未満	1%未満	頻度不明
感染症	—	毛包炎、膿疱性皮疹	蜂巣炎、尿路感染、咽頭炎、爪囲炎	—
代謝	—	食欲減退、脱水、低ナトリウム血症、低リン血症、高血糖	—	—
眼	—	霧視、ぶどう膜炎、視力障害	網膜色素上皮剥離、網脈絡膜症、網膜剥離、眼窩周囲浮腫	—
呼吸器	—	咳嗽、呼吸困難	肺臓炎、間質性肺炎	—
全身	発熱(50.1%)、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	顔面浮腫	—
その他	—	脂漏性角化症	乳頭腫、アクロコルドン、過敏症	—
注2) トラメチニブとの併用時の副作用頻度は臨床試験 (MEK115306試験、MEK116513試験、F2301試験、E2201試験及びX2201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 (BRF113683試験) に基づき記載した。				
注4) X2201試験の有毛細胞白血病病患者 (55例) で発現した副作用頻度に基づき記載した。				

改訂前				
<b>11.1.4 肝機能障害</b>				
ALT (10.9%、1.6%)、AST (10.2%、0.5%) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.6、9.3.1参照]				
<b>11.1.5 (略)</b>				
<b>11.1.6 脳血管障害</b>				
脳出血 (いずれも頻度不明)、脳血管発作 (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、トラメチニブとの併用時、本剤単独投与時の順に記載した。				
<b>11.2 その他の副作用</b>				
トラメチニブとの併用時 <sup>注2)</sup>				
	10%以上	1%~10%未満	1%未満	頻度不明
感染症	—	毛包炎、膿疱性皮疹	蜂巣炎、尿路感染、鼻咽頭炎、爪囲炎	—
代謝	—	食欲減退、脱水、低ナトリウム血症、低リン酸血症	高血糖	—
眼	—	霧視、ぶどう膜炎	視力障害、網膜色素上皮剥離、網脈絡膜症、網膜剥離、眼窩周囲浮腫	—
呼吸器	—	咳嗽、呼吸困難	肺臓炎	間質性肺炎
全身	発熱(51.6%)、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	顔面浮腫	—
その他	—	脂漏性角化症	乳頭腫、アクロコルドン	過敏症
注2) トラメチニブとの併用時の副作用は臨床試験 (MEK115306試験、MEK116513試験、F2301試験及びE2201試験) に基づき記載した。				
注3) 本剤単独投与時の副作用は海外臨床試験 (BRF113683試験) に基づき記載した。				

改訂後 (2023年11月改訂)	改訂前
<p>15. その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.6 幼若ラットにおいて、成長・発達への影響（骨長の短縮、膈開口の早期化）が1mg/kg/日／3mg/kg/日（生後7～21日の投与量／生後22～35日の投与量）（成人の臨床曝露量（AUC）の約0.2倍）以上の群でみられた。また、同用量群で成熟動物では認められなかった腎臓への影響（尿細管変性等）等がみられた。</p>	<p>15. その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>←追記</p>
<p>16.薬物動態</p> <p>16.6 特定の背景を有する患者</p> <p>16.6.1 小児</p> <p>海外第Ⅰ相試験（A2102試験及びX2101試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（G2201試験）に組み入れられた109例（6歳以上18歳未満）のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、①26kg以上38kg未満の患者に75mg、②38kg以上43kg未満の患者に100mg、③43kg以上51kg未満の患者に125mg、④51kg以上の患者に150mgをそれぞれ1日2回反復経口投与した際の、ダブラフェニブのC<sub>max</sub>（μg/mL）及びAUC<sub>0-12h</sub>（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並びに④1.50及び5.25と推定された。</p>	<p>16.薬物動態</p> <p>←追記</p>

[下線部( )改訂又は追記、( )削除]



## メキニスト錠

改訂後（2023年11月改訂）	改訂前
<p>貯法：25℃以下で保存 有効期間：36ヵ月</p>	<p>貯法：2～8℃で保存 有効期間：24ヵ月</p>
<p><b>5. 効能又は効果に関連する注意</b> <b>〈効能共通〉</b></p> <p>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、<i>BRAF</i>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： <a href="https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html">https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html</a></p> <p><b>〈悪性黒色腫〉</b></p> <p>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]</p> <p><b>〈非小細胞肺癌〉</b></p> <p>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]</p> <p>5.4（略）</p> <p><b>〈固形腫瘍〉</b></p> <p>5.5 組織球症患者は本剤の投与対象となり得る。</p> <p>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、17.1.7参照]</p> <p>5.7 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。</p> <p><b>〈有毛細胞白血病〉</b></p> <p>5.8 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]</p>	<p><b>5. 効能又は効果に関連する注意</b> <b>〈効能共通〉</b></p> <p>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、<i>BRAF</i>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薬等を用いること。</p> <p>5.2 「17. 臨床成績」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。</p> <p><b>〈非小細胞肺癌〉</b></p> <p>5.3（略）</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p> <p>←追記</p>

## 改訂後（2023年11月改訂）

## 7. 用法及び用量に関連する注意

## &lt;効能共通&gt;

## 7.1 (略)

7.2 本剤投与により副作用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。

## 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

## 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

## 7.3 (略)

## &lt;固形腫瘍&gt;

7.4 26kg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。

## 改訂前

## 7. 用法及び用量に関連する注意

## 7.1 (略)

7.2 本剤投与により副作用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。

## 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

## 用量調節の目安

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

## 7.3 (略)

## ←追記

改訂後 (2023年11月改訂)	改訂前																				
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>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]</p> <p>9.7 小児等</p> <p>〈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。</p> <p>〈固形腫瘍〉 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。また、6歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量について、十分な検討は行われていない。</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>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、11.1.2参照]</p> <p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>←追記</p>																				
<p>11.副作用</p> <p>11.1 重大な副作用<sup>注1)、注2)、注3)</sup></p> <p>11.1.1 心障害</p> <p>心不全 (0.1%、0.5%)、左室機能不全 (0.2%、1.4%)、駆出率減少 (5.9%、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]</p> <p>11.1.2 肝機能障害</p> <p>ALT (11.3%、4.3%)、AST (11.5%、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]</p> <p>11.1.3 間質性肺疾患 (0.1%、0.5%)</p> <p>11.1.4 (略)</p> <p>11.1.5 (略)</p> <p>11.1.6 脳血管障害</p> <p>脳出血 (0.1%、頻度不明)、脳血管発作 (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。</p> <p>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。</p> <p>1.2 その他の副作用</p> <p>ダブラフェニブとの併用時<sup>注2)</sup></p> <table border="1" data-bbox="210 1818 842 2016"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%～10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td>—</td> <td>毛包炎、膿疱性皮疹</td> <td>蜂巣炎、尿路感染、上咽頭炎、爪囲炎</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明	感染症	—	毛包炎、膿疱性皮疹	蜂巣炎、尿路感染、上咽頭炎、爪囲炎	—	<p>11.副作用</p> <p>11.1 重大な副作用<sup>注1)、注2)、注3)</sup></p> <p>11.1.1 心障害</p> <p>心不全 (0.1%、0.5%)、左室機能不全 (0.2%、1.4%)、駆出率減少 (5.7%、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]</p> <p>11.1.2 肝機能障害</p> <p>ALT (10.9%、4.3%)、AST (10.2%、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]</p> <p>11.1.3 間質性肺疾患 (頻度不明)</p> <p>11.1.4 (略)</p> <p>11.1.5 (略)</p> <p>11.1.6 脳血管障害</p> <p>脳出血 (いずれも頻度不明)、脳血管発作 (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。</p> <p>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。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <p>ダブラフェニブとの併用時<sup>注2)</sup></p> <table border="1" data-bbox="880 1818 1513 2016"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%～10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td>—</td> <td>毛包炎、膿疱性皮疹</td> <td>蜂巣炎、尿路感染、鼻咽頭炎、爪囲炎</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明	感染症	—	毛包炎、膿疱性皮疹	蜂巣炎、尿路感染、鼻咽頭炎、爪囲炎	—
	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明																	
感染症	—	毛包炎、膿疱性皮疹	蜂巣炎、尿路感染、上咽頭炎、爪囲炎	—																	
	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明																	
感染症	—	毛包炎、膿疱性皮疹	蜂巣炎、尿路感染、鼻咽頭炎、爪囲炎	—																	

改訂後 (2023年11月改訂)					改訂前				
	10%以上	1%~10%未満	1%未満	頻度不明		10%以上	1%~10%未満	1%未満	頻度不明
代謝	—	食欲減退、脱水、低ナトリウム血症、 <u>低リン血症、高血糖</u>	—	—	代謝	—	食欲減退、脱水、低ナトリウム血症、 <u>低リン酸血症</u>	高血糖	—
眼	—	霧視、ぶどう膜炎、 <u>視力障害</u>	網膜色素上皮剥離、 <u>眼窩周囲浮腫、網脈絡膜症、網膜剥離、視力低下</u>	網膜静脈閉塞	眼	—	霧視、ぶどう膜炎	視力障害、 <u>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</u>	網膜静脈閉塞
皮膚	発疹、皮膚乾燥	そう痒症、 <u>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、<u>光線過敏症</u></u>	—	—	皮膚	発疹、皮膚乾燥	そう痒症、 <u>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、<u>皮膚亀裂</u></u>	—	光線過敏症
全身	発熱(50.1%)、 <u>疲労、悪寒、無力症</u>	末梢性浮腫、 <u>インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症</u>	顔面浮腫	—	全身	発熱(51.6%)、 <u>疲労、悪寒(30.1%)、無力症</u>	末梢性浮腫、 <u>インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症</u>	顔面浮腫	—
その他	—	脂漏性角化症	乳頭腫、 <u>皮膚有棘細胞癌、アクロコルドン、新規の原発性悪性黒色腫、ケラトアカントーマ、<u>ボーエン病、過敏症</u></u>	—	その他	—	脂漏性角化症	乳頭腫、 <u>皮膚有棘細胞癌、アクロコルドン、新規の原発性悪性黒色腫、ケラトアカントーマ、<u>ボーエン病</u></u>	過敏症
<p>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試験及びX2201試験)に基づき記載した。</p> <p>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。</p>					<p>注2) ダブラフェニブとの併用時の副作用は、臨床試験(MEK115306試験、MEK116513試験、F2301試験及びE2201試験)に基づき記載した。</p> <p>注3) 本剤単独投与時の副作用は、海外臨床試験(MEK114267試験)に基づき記載した。</p>				
<p>15. その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>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、脛開口の遅延)、骨 (大腿骨一次海綿骨壊死等) 等への影響がみられた。</p>					<p>15. その他の注意</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>←追記</p>				

改訂後 (2023年11月改訂)				
<b>16.薬物動態</b>				
<b>16.6 特定の背景を有する患者</b>				
<b>16.6.1 肝機能障害患者</b>				
外国人の肝機能 <sup>注2)</sup> 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。[9.3.1参照]				
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)	C <sub>max</sub> (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 <sup>注1)</sup>	13.00、 14.10	212.41、 248.47
	1	2	14.60	320.50
重度	2	1 <sup>注1)</sup>	7.57、 12.00	114.79、 165.57
	1	1.5 <sup>注1)</sup>	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2) NCI分類				
<b>16.6.2 小児</b>				
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C <sub>max</sub> (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。				

改訂前
<b>16.薬物動態</b>
←追記
←追記

[下線部(\_\_\_\_)改訂又は追記、(\_\_\_\_)削除]

## ◇改訂理由及び解説

〈効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認に伴う改訂（タフィンラー・メキニスト共通）〉

### 「5. 効能又は効果に関連する注意」の項

5.1項：「医薬品医療機器総合機構ホームページ」の「コンパニオン診断薬等の情報」（<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>）において、医薬品の適応判定を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器の情報が掲載されたことから、「17. 臨床成績」の項から本剤と同時期に承認されたコンパニオン診断薬等の製品名を削除した上で、「コンパニオン診断薬等に関する情報」のホームページアドレスを明記しました。

5.5項：組織球症は造血器由来の腫瘍であるものの、骨、皮膚等に腫瘤を形成し、切除術の適応となる場合もある等、固形腫瘍の特徴を併せ持ち、ダブルフェニブ／トラメチニブ併用療法による有効性が期待できることから設定しました。

5.6項：「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）」の効能又は効果は、「17. 臨床成績」の項に記載している本効能追加承認時の評価試験であるX2201試験及び小児X2101試験の結果に基づき設定したことから、適応患者の選択にあたっては、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、ダブルフェニブ／トラメチニブ併用療法以外の治療の実施についても慎重に検討する必要があります。

5.7項：固形腫瘍の場合においては、術後補助療法としてダブルフェニブ／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ないことから設定しました。

5.8項：「*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、「17. 臨床成績」の項に記載している本効能追加承認時の評価試験であるX2201試験の結果に基づき設定したことから、適応患者の選択にあたっては、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、ダブルフェニブ／トラメチニブ併用療法の有効性及び安全性を十分に理解する必要があります。

### 「7. 用法及び用量に関連する注意」の項

タフィンラー7.3項、メキニスト7.2項：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又は減量を段階的に行いました。これらの段階的な用量調整により有害事象を管理することが可能であったことから、成人と同様に、小児においても利用可能な製剤の規格に合わせ、段階的な用量調節の目安を設定しました。

タフィンラー7.5項、メキニスト7.4項：母集団薬物動態解析モデルを用いた体重区分ごとの薬物動態予測により、26kg未満の体重区分（17～25kg）で、ダブルフェニブでは約50%の患者が目標平均血清中濃度（300ng/mL）を達成しないと予想され、かつ、トラメチニブについて本体重区分の用量設定が不可能であったことから設定しました。

### 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項

9.7項：固形腫瘍に対するダブルフェニブ／トラメチニブ併用療法について、低出生体重児、新生児等を対象とした臨床試験は実施していないことを明記しました。また、小児患者に対する用法及び用量は6歳以上の患者のPKデータに基づき構築されたPPKモデルを用いて検討したこと等を考慮して設定しました。

## 「11. 副作用」の項

「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」のダブラフェニブ／トラメチニブ併用時の副作用発現頻度は、既存の集計（MEK115306試験、MEK116513試験、F2301試験及びE2201試験）に加えてX2201試験で認められた副作用の併合解析から算出し、その結果に基づき頻度を変更しました。

タフィンラー11.1.1、11.1.2項：X2201試験の有毛細胞白血病患者において、他のがん種と比較して観察期間が長い傾向が認められたこと、二次性悪性腫瘍が既知の副作用であるクラドリピンの前治療歴のある患者が96%であったこと等を考慮する必要があるものの、他のがん種と比較して有棘細胞癌、悪性腫瘍（二次発癌）の発現率が高い傾向がみられたことから設定しました。

11.2項：「鼻咽頭炎」、「低リン酸血症」は、MedDRA（国際医薬用語集）の更新により「上咽頭炎」、「低リン血症」に用語を変更しました。

## 「15. その他の注意」の項

幼若ラットを用いた毒性試験の結果を記載しました。

## 「16. 薬物動態」の項

タフィンラー16.6.1項、メキニスト16.6.2項：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）に組み入れられた小児患者での薬物動態の情報を記載しました。

## 「17. 臨床成績」の項

X2201試験及び小児X2101試験の有効性及び安全性の結果を記載しました。また、既存の臨床試験の記載について、「5. 効能又は効果に関連する注意」の項との相互参照を追加しました。

## 「18. 薬効薬理」の項

固形腫瘍及び有毛細胞白血病の効能追加に伴い改訂しました。

## 〈貯法、有効期間の変更（メキニスト）〉

追加の安定性データにより、新たに設定する貯法及び有効期間の妥当性が確認できたことから変更しました。

## 〈肝機能障害患者における薬物動態の追記（メキニスト）〉

16.6.1項：肝機能障害患者を対象とした臨床試験（TMT212XUS23T）の結果を受け、肝障害患者への適正使用のために、肝機能患者における薬物動態の情報を記載しました。

改訂電子添文も併せてご参照下さい。

最新の電子添文情報は、「医薬品医療機器総合機構ホームページ」の「医療用医薬品 情報検索」(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にてご確認ください。

また、以下のGS1バーコードを用いて、専用アプリ「添文ナビ」より最新の電子添文をご確認いただけます。

タフィンラーカプセル



メキニスト錠



今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No.323（2024年1月）に掲載される予定です。

### 【資料請求先】

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  
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30  
（祝日及び当社休日を除く）

[www.novartis.co.jp](http://www.novartis.co.jp)

TAF00001ZA0004