

trametinib dimethyl sulfoxide (JAN)

トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物

抗悪性腫瘍剤・MEK阻害剤

429

【基本電子添文】メキニスト錠・小児用ドライシロップ2025年3月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方], [保険通知] 《メキニスト錠 2016.03.28承認》
メキニスト Mekinist 錠0.5・2mg 小児用ドライシロップ4.7mg (ノバルティス)

【組成】 トラメチニブとして
〔錠剤〕：1錠中0.5mg, 2mg
〔ドライシロップ〕：1瓶中4.7mg
トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物0.5635mgはトラメチニブ0.5mgに相当

【効能・効果】 ①〔錠剤〕 BRAF遺伝子変異を有する悪性黒色腫 ②〔錠剤〕 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 ③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） ④〔錠剤〕 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 ⑤BRAF遺伝子変異を有する低悪性度神経膠腫

効能関連注意 ①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する。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。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、PMDAのウェブサイトから入手可能である ②悪性黒色腫：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（臨床成績①a～c参照） ③非小細胞肺癌 a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（臨床成績③参照） b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 ④固形腫瘍 a組織球症患者は本剤の投与対象となり得る b臨床試験に組み入れられた患者の癌種等について、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（臨床成績④a～c参照） c1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（特定背景関連注意⑥、臨床成績④c参照） d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 ⑤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、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（臨床成績④a参照） ⑥低悪性度神経膠腫 a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、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（臨床成績⑤参照） b1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（特定背景関連注意⑥、臨床成績⑤参照） c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（臨床成績⑤参照）

【用法・用量】 トラメチニブとして ①〔錠剤〕悪性黒色腫：ダブラフェニブとの併用において、成人には1日1回2mg空腹時経口投与。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。患者の状態により適宜減量 ②〔錠剤〕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、成人には1日1回2mg空腹時経口投与。患者の状態により適宜減量 ③固形腫瘍、低悪性度神経膠腫 ④〔錠剤〕ダブラフェニブとの併用において、次の用量を1日1回空腹時経口投与。患者の状態により適宜減量 ⑦成人には、2mg ④小児には、体重に合わせて次の用量。体重26kg以上38kg未満：1mg, 38kg以上51kg未満：1.5mg, 51kg以上：2mg ⑥〔ドライシロップ〕ダブラフェニブとの併用において、小児には体重に合わせて次の用量を1日1回空腹時経口投与。体重8kg以上9kg未満：0.3mg, 9kg以上11kg未満：0.35mg, 11kg以上12kg未満：0.4mg, 12kg以上14kg未満：0.45mg, 14kg以上18kg未満：0.55mg, 18kg以上22kg未満：0.7mg, 22kg以上26kg未満：0.85mg, 26kg以上30kg未満：0.9mg, 30kg以上34kg未満：1mg, 34kg以上38kg未満：1.15mg, 38kg以上42kg未満：1.25mg, 42kg以上46kg未満：1.4mg, 46kg以上51kg未満：1.6mg, 51kg以上：2mg

用法関連注意 ①効能共通 ③食後に本剤を投与した場合、C_{max}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（薬物動態②参照） ⑥本剤により副作用（発熱を除く）が発現した場合には、次の基準を参考に休薬、減量又は中止する。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できる（用法関連注意①c参照）

《休薬、減量及び中止基準》

NCI-CTCAE※1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段階減量して再開
Grade 4	原則中止。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段階減量して再開

※1：NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

《用量調節の目安（成人：錠剤）》

用量調節段階※2	通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
投与量（1日1回）	2mg	1.5mg	1mg	中止

《用量調節の目安（小児：錠剤）》

用量調節段階※2	通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
投与量（1日1回）	1mg	0.5mg	中止	—
	1.5mg	1mg	0.5mg	中止
	2mg	1.5mg	1mg	中止

《用量調節の目安（小児：ドライシロップ）》

用量調節段階※2	体重	通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
----------	----	-------	-------	-------	-------

投与量（1日1回）	8kg以上9kg未満	0.3mg	0.25mg	0.15mg	中止
	9kg以上11kg未満	0.35mg	0.25mg	0.2mg	中止
	11kg以上12kg未満	0.4mg	0.3mg	0.2mg	中止
	12kg以上14kg未満	0.45mg	0.35mg	0.25mg	中止
	14kg以上18kg未満	0.55mg	0.4mg	0.3mg	中止
	18kg以上22kg未満	0.7mg	0.55mg	0.35mg	中止
	22kg以上26kg未満	0.85mg	0.65mg	0.45mg	中止
	26kg以上30kg未満	0.9mg	0.7mg	0.45mg	中止
	30kg以上34kg未満	1mg	0.75mg	0.5mg	中止
	34kg以上38kg未満	1.15mg	0.85mg	0.6mg	中止
	38kg以上42kg未満	1.25mg	0.95mg	0.65mg	中止
	42kg以上46kg未満	1.4mg	1.05mg	0.7mg	中止
	46kg以上51kg未満	1.6mg	1.2mg	0.8mg	中止
	51kg以上	2mg	1.5mg	1mg	中止

※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

③38.0℃以上の発熱が認められた場合には、休薬する。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。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休薬を検討する。必要に応じて、用法関連注意①⑥の用量調節の目安を参考に、減量する。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、本剤を中止する（用法関連注意①⑥、重要な基本的注意④参照）

④0.5mg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 ②固形腫瘍、低悪性度神経膠腫 ④8kg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 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

【警告】 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、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。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

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①心障害が現れることがあるので、投与開始前には、患者の心機能を確認する。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（特定背景関連注意①、重大な副作用④参照） 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。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 ③肝機能障害が

現れることがあるので、投与中は定期的に肝機能検査を行う（特定背景関連注意②、重大な副作用⑥参照） 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。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（用法関連注意①③参照） ⑤横紋筋融解症が現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（重大な副作用④参照） ⑥好中球減少症、白血球減少症が現れることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行う（重大な副作用⑧参照） **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 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（重要な基本的注意①、重大な副作用④参照） ②肝機能障害患者 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（重要な基本的注意③、重大な副作用⑥、薬物動態⑥⑨参照） ③生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、投与中及び最終投与後16週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する（特定背景関連注意④参照） ④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。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（特定背景関連注意③参照） ⑤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。ヒトの乳汁中への移行は不明である ⑥小児等 ①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 ②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（効能関連注意④⑤⑥⑦参照） ⑦高齢者：患者の状態を観察しながら注意して投与する。一般に生理機能が低下している

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ※1, 2, 3 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現れることがある（重要な基本的注意①、特定背景関連注意①参照） 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現れることがある（重要な基本的注意③、特定背景関連注意②参照） ③**間質性肺疾患**（0.1%, 0.5%） ④**横紋筋融解症**（0.4%, 頻度不明）：（重要な基本的注意⑤参照） ⑤**静脈血栓塞栓症**（0.3%, 頻度不明） 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）等の脳血管障害が現れることがある ⑦**好中球減少症**（8.0%, 1.4%）、**白血球減少症**（3.3%, 頻度不明）：（重要な基本的注意⑥参照）。※1：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。※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。※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

②その他の副作用 ①ダブラフェニブとの併用時※1

	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，爪囲炎	蜂巣炎，尿路感染，上咽頭炎	
血液		貧血，血小板減少症		
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，末梢性ニューロパチー		
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，房室ブロック	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	痔炎	
肝胆道系		Al-P増加， γ -GTP増加		
皮膚	発疹，皮膚乾燥	癢疹症，癰瘡様皮膚炎，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，筋痙攣，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，アクロコルド	

			ン，新規の原発性悪性黒色腫，ケラトアkantoma，ボーエン病，過敏症	
--	--	--	-------------------------------------	--

※1：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

②本剤単独投与時※2

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症		毛包炎，爪囲炎，膿疱性皮疹		蜂巣炎
血液		貧血		
代謝			脱水	
神経系		末梢性ニューロパチー		
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，房室ブロック
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		痔炎
肝胆道系		Al-P増加		
皮膚	発疹（56%），癰瘡様皮膚炎，皮膚乾燥，脱毛症	癢疹症，紅斑，手掌・足底発赤知覚不全症候群，皮膚亀裂，ひび・あかぎれ		
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	

※2：副作用頻度は海外臨床試験（MEK114267試験）に基づき記載

【適用上の注意】〔ドライシロップ〕①薬剤交付時の注意：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 ②薬剤調製時の注意 ③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。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 ④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。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。調製から35日を経過した場合は廃棄する 【その他の注意】非臨床試験に基づく情報 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 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鈣質沈着及び壊死がみられた 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 ④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）等への影響がみられた

【取扱い上の注意】〔錠剤〕①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 ②使用の都度密栓する

【保存等】〔錠剤〕25℃以下で保存、〔ドライシロップ〕2～8℃で保存。有効期間：36ヵ月 【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】（トラメチニブとして。*：承認用法・用量は、ダブラフェニブとの併用で、2mgを1日1回空腹時経口投与）①血中濃度：単回及び反復投与 ②日本人固形癌患者6例に、ダブラフェニブ150mgの1日2回併用下で本剤2mgを1日1回空腹時に反復経口投与時、本剤の血漿中濃度は投与後1時間で最高濃度に達した

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ^{#1} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1日目	7.82 (112)	0.97 (0.9-23.8)	376 ^{#2} (23.1)	82.9 ^{#2} (46.8)
21日目	32.5 (20.2)	1.2 (0.9-5.9)	448 (25.5)	-

幾何平均値（変動係数％）、T_{max}は中央値（最小値-最大値）。^{#1}：1日目はAUC_{inf}、21日目はAUC_{0-24h}。^{#2}：5例 ③外国人固形癌患者4例に2mgを単回経口投与及び¹⁴C-トラメチニブ5μgを単回静注時の絶対的バイオアベイラビリティは、約72.3％ ④吸収 食事の影響：外国人固形癌患者24例に2mg*を高脂肪・高カロリー食摂食後に単回経口投与時、AUC及びC_{max}は絶食下と比べてそれぞれ約10及び70％低下（用法関連注意①②参照） ⑤分布：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（*in vitro*） ⑥代謝 ①*in vitro*：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 ②*in vivo*：外国人固形癌患者2例に¹⁴C-トラメチニブ（溶液）2mg*を単回経口投与時の血漿中には、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を検出 ③排泄：外国人固形癌患者2例に¹⁴C-トラメチニブ（溶液）2mg*を単回経口投与後の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％以上（総回収量の81％以上）、尿中回収率は投与放射能の9.0％以下（総回収量の19％以下）。放射能回収率は投与10日間後まで50％未満 ④特定の背景を有する患者 ①肝機能障害患者：外国人の肝機能（NCI分類）の異なる患者に本剤を1日1回反復経口投与時の血漿中薬物動態パラメータは次のとおり（特定背景関連注意②参照）

肝機能	例数	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (hr* ng/mL)
正常	10例	2	26.149 (38.03)	449.54 (32.76)
軽度	6例	2	26.196 (58.85)	352.113 (49.73)

中等度	2例	1.5*	13.00, 14.10	212.41, 248.47
	1例	2	14.60	320.50
重度	2例	1*	7.57, 12.00	114.79, 165.57
	1例	1.5*	7.43	118.37

幾何平均値 ±（幾何変動係数％）、1例又は2例の場合は個別値 ⑥小児 ⑦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、(1)26kg以上38kg未満の患者に1mg、(2)38kg以上51kg未満の患者に1.5mg、(3)51kg以上の患者に2mgをそれぞれ1日1回反復経口投与時の、本剤のC_{max}（ng/mL）及びAUC_{0-24h}

（ng・hr/mL）の中央値は、(1)15.3及び256.4、(2)19.8及び345.1並びに(3)21.1及び381.5と推定 ⑧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、(1)17kg未満に0.038mg/kg、(2)17kg以上26kg未満に0.038mg/kg、(3)26kg以上38kg未満に0.032mg/kg、(4)38kg以上51kg未満に0.032mg/kg、(5)51kg以上の患者に2mgをそれぞれ1日1回反復経口投与時の、本剤のC_{max}（ng/mL）及びAUC_{0-24h}（ng・hr/mL）の中央値は、(1)18.1及び216.9、(2)21.4及び274.1、(3)21.1及び291.5、(4)24.0及び347.8並びに(5)26.0及び399.8と推定 ⑨薬物相互作用 ①*in vitro*：本剤はCYP2C8、2C9及び2C19を阻害し（IC₅₀：それぞれ0.34、4.1及び

5.0μmol/L）、CYP3A4及び2B6を誘導すると考えられた。また、Pgp及びBSEPの基質であり、Pgp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3及びMATE1を阻害（IC₅₀：それぞれ5.5、1.1、1.3、0.94、1.34、2.58及び0.0609μmol/L） ②*in vivo* ダブラフェニブ：外国人固形癌患者17例に本剤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時、血漿中ダブラフェニブのC_{max}及びAUCは、ダブラフェニブ単独投与時に比べて、それぞれ約16及び23％増加

【臨床成績】〔トラメチニブとして。*：RECIST（ver1.1）ガイドラインによる治験責任医師に基づく判定（CR+PR）〕有効性及び安全性に関する試験 ①根治切除不能な悪性黒色腫 ②国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（MEK116885試験）：BRAF V600E/K変異を有する進行固形癌患者（第Ⅰ相パート）及び根治切除不能な悪性黒色腫患者（第Ⅱ相パート）（症例数：それぞれ6例）を対象に本剤（2mgを1日1回連日投与）とダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）を併用する第Ⅰ/Ⅱ相非盲検非対照試験を実施 ③第Ⅱ相パートにおける奏効率*は83％（5/6例） ④副作用発現頻度は、100％（12/12例）。主な副作用は、発熱66.7％（8/12例）、AST増加及び末梢性浮腫各50.0％（6/12例）（効能関連注意②参照） ⑤海外第Ⅲ相臨床試験（MEK116513試験、COMBI-v）：BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者704例を対象に、本剤

（2mgを1日1回連日投与）とダブラフェニブ（1回150mgを1日2回連日投与）を併用する群（併用療法群352例）とベムラフェニブ（1回960mgを1日2回連日投与）を投与する群（ベムラフェニブ群352例）と比較した第Ⅲ相非盲検無作為化比較試験を実施 ⑥全生存期間（OS）の中間解析において、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延長が認められた〔Kaplan-Meier法で推定した中央値：併用療法群未到

達、ベムラフェニブ群17.2ヵ月、ハザード比0.69 (95%信頼区間: 0.53-0.89)、層別log-rank検定 $p=0.005$]。全生存期間 (OS) のKaplan-Meier曲線は電子添文参照、リスク数は期間別 (併用療法群、ベムラフェニブ群の順) に、0ヵ月 (352, 352), 2ヵ月 (342, 341), 4ヵ月 (336, 315), 6ヵ月 (310, 285), 8ヵ月 (283, 247), 10ヵ月 (232, 204), 12ヵ月 (157, 122), 14ヵ月 (85, 63), 16ヵ月 (46, 31), 18ヵ月 (15, 7), 20ヵ月 (2, 1), 22ヵ月 (0, 0) (ITT集団, 2014年4月17日カットオフ) ④本剤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、91% (320/350例)。主な副作用は、発熱47% (163/350例)、悪寒28% (98/350例) 及び悪心23% (81/350例) (効能関連注意②参照) ⑤海外第Ⅲ相臨床試験 (MEK115306試験, COMBI-d): BRAF V600E/K変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者423例を対象に、本剤 (2mgを1日1回連日投与) とダブラフェニブ (1回150mgを1日2回連日投与) を併用する群 (併用療法群211例) とダブラフェニブ (1回150mgを1日2回連日投与) を投与する群 (単剤療法群212例) を比較した第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施 ⑦無増悪生存期間 (PFS) の解析において、単剤療法群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた [Kaplan-Meier法で推定した中央値: 併用療法群9.3ヵ月、単剤療法群8.8ヵ月、ハザード比0.75 (95%信頼区間: 0.57-0.99)、層別log-rank検定 $p=0.035$]。なお、OSの最終解析において、Kaplan-Meier法で推定した中央値は併用療法群で25.1ヵ月、単剤療法群で18.7ヵ月 [ハザード比0.71 (95%信頼区間: 0.55-0.92)] ④本剤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、86% (179/209例)。主な副作用は、発熱47% (98/209例)、悪寒27% (57/209例) 及び疲労25% (52/209例) (効能関連注意②参照) 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): BRAF V600E/K変異を有する再発ハイリスク [American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma of the Skin Staging version 7に基づく病期Ⅲa: リンパ節転移1mm超, Ⅲb, Ⅲc] の悪性黒色腫の術後患者870例 (日本人患者5例を含む) を対象に、本剤 (2mgを1日1回連日投与) とダブラフェニブ (1回150mgを1日2回連日投与) を併用する群 (併用療法群438例) とプラセボ群 (432例) を比較した第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験を実施。併用療法もしくはプラセボの投与期間は12ヵ月間 ③無再発生存期間 (RFS) の解析において、プラセボ群と比較して併用療法群において統計学的に有意な延長が認められた [Kaplan-Meier法で推定したRFSの中央値: 併用療法群未到達、プラセボ群16.6ヵ月、ハザード比0.47 (95%信頼区間: 0.39-0.58)、層別log-rank検定 $p=1.53 \times 10^{-14}$]。無再発生存期間 (RFS) のKaplan-Meier曲線は電子添文参照、リスク数は無作為割付からの期間別 (併用療法群、プラセボ群の順) に、0ヵ月 (438, 432), 2ヵ月 (413, 387), 4ヵ月 (405, 322), 6ヵ月 (392, 280), 8ヵ月 (382, 263), 10ヵ月 (373, 243), 12ヵ月 (355, 219), 14ヵ月 (336, 203), 16ヵ月 (325, 198), 18ヵ月 (299, 185), 20ヵ月 (282, 178), 22ヵ月 (276, 175), 24ヵ月 (263, 168), 26ヵ月 (257, 166), 28ヵ月 (233, 158), 30ヵ月 (202, 141), 32ヵ月 (194, 138), 34ヵ月 (147, 106), 36ヵ月 (116, 87), 38ヵ月 (110, 86), 40ヵ月 (66, 50), 42ヵ月 (52, 33), 44ヵ月 (42, 30), 46ヵ月 (19, 9), 48ヵ月 (7, 3), 50ヵ月 (2, 0), 52ヵ月 (0, 0) (2017年6月30日カットオフ) ⑥本剤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、91.5% [398/435例 (日本人患者3例を含む)]。主な副作用は、発熱56.1% (244/435例)、疲労39.1% (170/435例)、悪寒35.6% (155/435例) (効能関連注意②参照) ③非小細胞肺癌: 国際共同第Ⅱ相臨床試験 (E2201試験): 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に、本剤 (2mgを1日1回連日投与) とダブラフェニブ (1回150mgを1日2回連日投与) の併用投与 [白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者57例 (日本人患者1例を含む) 及び化学療法歴のない患者36例] を検討する第Ⅱ相非盲検非対照試験を実施 ④奏効率^{*} (%) はそれぞれ63.2 (95%信頼区間: 49.3-75.6) 及び61.1 (95%信頼区間: 43.5-76.9) ⑤本剤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、89.2% [83/93例 (日本人患者1例を含む)]。主な副作用は、発熱49.5% (46/93例)、悪心38.7% (36/93例)、嘔吐及び皮膚乾燥26.9% (25/93例) (効能関連注意③④参照) ④固形腫瘍、有毛細胞白血病 ③国際共同第Ⅱ相臨床試験 (X2201試験, ROAR): 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^{*1}等 (18歳以上) を対象に、本剤 (2mgを1日1回連日投与) とダブラフェニブ (1回150mgを1日2回連日投与) の併用投与を検討する第Ⅱ相非盲検非対照試験を実施。^{*1}: プリンアナログによる一次治療に応答若しくは当該治療の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 ⑦奏効率 (95%信頼区間) は次のとおり (1)甲状腺未分化癌^{*}36例 (日本人患者2例): 56% (38.1-72.1) (2)胆道癌^{*}43例 (日本人患者2例): 53% (37.7-68.8) (3)消化管間質腫瘍^{*}1例 (日本人患者0例): 0% (4)WHO grade 1又は2の神経膠腫 (LGG) ^{*2}13例 (日本人患者2例): 69% (38.6-90.9)。^{*2}: RANO LGG (2011) 基準による治験責任医師に基づく判定 (CR+PR+MR) (5)WHO grade 3又は4の神経膠腫 (HGG) ^{*3}45例 (日本人患者1例): 33% (20.0-49.0)。^{*3}: RANO HGG (2010) 基準による治験責任医師に基づく判定 (CR+PR) (6)小腸癌^{*}3例 (日本人患者0例): 67% (9.4-99.2) (7)有毛細胞白血病^{*4}55例 (日本人患者0例): 89% (77.8-95.9)。^{*4}: 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) ④本剤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、88.8% [174/196例 (日本人患者7例を含む)]。主な副作用は、発熱41.8% (82/196例)、疲労27.0% (53/196例)、悪寒26.0% (51/196例) (効能関連注意④⑤⑥参照) ⑥海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (小児X2101試験, パートD): BRAF V600変異を有するLGG及びランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) 患者 (1歳以上18歳未満) を対象に、本剤 (6歳未満: 0.032mg/kg, 6歳以上: 0.025mg/kgを1日1回連日投与) ^{#1}とダブラフェニブ (12歳未満: 2.625mg/kg, 12歳以上: 2.25mg/kgを1日2回連日投与) の併用投与 ((1)LGG: 20例, (2)LCH: 10例) を検討する第Ⅰ/Ⅱ相非盲検非対照試験を実施。^{#1}: 小児に対する本剤の承認用法・用量は患者の体重のみに基づいて設定されている ⑦奏効率^{#2} (%) はそれぞれ(1)25.0 (95%信頼区間: 8.7-49.1) 及び(2)60.0 (95%信頼区間: 26.2-87.8)。^{#2}: (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Histocyte 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) ④本剤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%。主な副作用は発熱53.3% (16/30例)、疲労36.7% (11/30例)、皮膚乾燥36.7% (11/30例) (効能関連注意④⑥参照) ⑤国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G2201試験 HGGコホート) : BRAF V600変異を有する初回治療後に増悪したHGG患者 (1歳以上18歳未満) [41例 (日本人患者11例を含む)] を対象に本剤 (6歳未満 : 0.032mg/kg, 6歳以上 : 0.025mg/kgを1日1回連日投与) ※¹とダブラフェニブ (12歳未満 : 2.625mg/kg, 12歳以上 : 2.25mg/kgを1日2回連日投与) の併用投与を検討する第Ⅱ相非盲検非対照試験を実施。※¹ : 小児に対する本剤の承認用法・用量は患者の体重のみに基づいて設定されている ⑦奏効率※² (%) は56.1 (95%信頼区間 : 39.7-71.5)。※² : RANO HGG (2010) 基準による中央判定 (CR+PR) ④本剤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、85.4% [35/41例 (日本人患者11例を含む)]。主な副作用は発熱36.6% (15/41例)、皮膚乾燥24.4% (10/41例)、発疹17.1% (7/41例) (効能関連注意④⑥⑦参照) 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) : BRAF V600変異を有する初回化学療法の適用となる※¹LGG患者※² (1歳以上18歳未満) を対象に、本剤 (6歳未満 : 0.032mg/kg, 6歳以上 : 0.025mg/kgを1日1回連日投与) ※³とダブラフェニブ (12歳未満 : 2.625mg/kg, 12歳以上 : 2.25mg/kgを1日2回連日投与) の併用投与 [D+T群73例 (日本人患者4例を含む)] とカルボプラチン (6週間を1サイクルとして、175mg/m²を第1, 8, 15及び22日に静注) とビンクリスチン (最初の10週間1.5mg/m²を1週間間隔で静注し、2週間休薬した後、6週間を1サイクルとして、第1, 8及び15日に1.5mg/m²を静注) の併用投与 [C+V群37例 (日本人患者2例を含む)] を比較した第Ⅱ相無作為化非盲検比較試験を実施。※¹ : 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。※² : G2201試験の各群に組み入れられた患者の組織型 [WHO分類 (改訂2016年)] は、次のとおり。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。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。※³ : 小児に対する本剤の承認用法・用量は患者の体重のみ

に基づいて設定されている ⑧奏効率※⁴ (%) は、D+T群で46.6 (95%信頼区間 : 34.8-58.6)、C+V群で10.8 (95%信頼区間 : 3.0-25.4) であり、C+V群と比較してD+T群で統計学的に有意に高かった (片側p値<0.001, Mantel-Haenszelカイ二乗検定)。※⁴ : RANO LGG (2011) 基準による中央判定 (CR+PR) ⑥D+T群における副作用発現頻度は、93.2% [68/73例 (日本人患者4例を含む)]。主な副作用は発熱47.9% (35/73例)、皮膚乾燥21.9% (16/73例)、疲労20.5% (15/73例) (効能関連注意⑥⑧⑨参照) 【薬効薬理】 (トラメチニブとして) ①作用機序 : MEK1及びMEK2の活性化並びにキナーゼ活性を阻害。また、A375P F11細胞株を皮下移植したマウスの腫瘍組織において、MEKの基質であるERKのリン酸化を阻害 ②抗腫瘍効果 ③*in vitro* ⑦BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株 (UACC-257, SK-MEL-1, COLO-829等) 及び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細胞株 (8505C及び8305C), BRAF V600K変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来細胞株 (WW165, YUMAC, YULAC及びYUSIT1) 並びにBRAF V600D変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来WM-115細胞株の増殖を抑制 ④本剤を、BRAF阻害薬であるダブラフェニブと併用することにより、UACC-257, SK-MEL-1, COLO-829, MV522, 8505C, 8305C細胞株等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 ⑤*in vivo* : BRAF V600E変異型を発現するヒト悪性黒色腫由来A375P F11細胞株を皮下移植したマウスにおいて、腫瘍増殖を抑制。また、本剤とダブラフェニブを併用投与することにより、各薬剤単独投与と比較して腫瘍増殖抑制作用が増強

【性状】 トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物は白色の粉末である

【備考】 再審査期間中 [悪性黒色腫について2016年3月28日から10年。非小細胞肺癌について2018年3月23日から10年。固形腫瘍、有毛細胞白血病、低悪性度神経膠腫について2033年11月23日まで]

【保険通知】 平成28年5月24日保医発第0524第1号 (令和6年11月19日保医発1119第11号により改正済) 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について メキニスト錠0.5mg, 同錠2mg 及び同小児用ドライシロップ4.7mg 本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において、「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。」とされているので、BRAF遺伝子変異を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること