

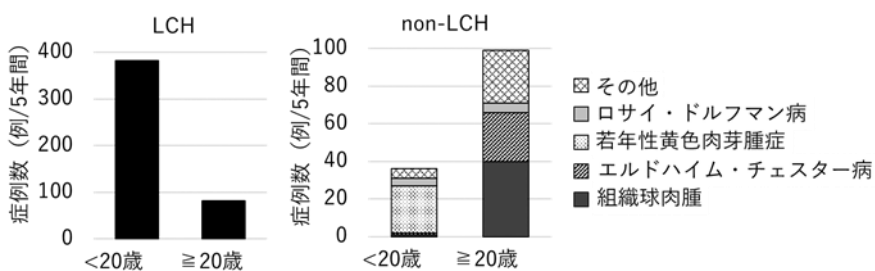
IV-233

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	☒ 学会 (学会名 ; 日本血液学会) ☐ 患者団体 (患者団体名 ;) ☐ 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
	販売名	成人 : メキニスト錠 0.5 mg 及び 同上 2mg
	会社名	ノバルティスファーマ株式会社
	国内関連学会	日本血液学会、日本リンパ腫学会、日本臨床腫瘍学会 (選定理由) 造血器悪性腫瘍治療薬であるため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	<i>BRAF V600E</i> 変異陰性の組織球性悪性腫瘍
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	成人 : メキニスト錠 1 回 2mg を 1 日 1 回、空腹時に連日経口投与する。
	備考	(特記事項等) 原病増悪や許容できない副作用出現までは継続。 添付文書に記載のある副作用に関する減量・休薬基準に従う。 ☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医	<u>日本国内で約 48 人 (5 年間)</u> <組織球症の概要> 組織球症は、単球、マクロファージ、樹状細胞などの組織球が集簇し臓器障害	

薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	をきたす疾患で、ランゲルハンス細胞組織球症（LCH）、エルドハイム・チェスター病（ECD）、ロサイ・ドルフマン病（RDD）、若年性黄色肉芽腫症（JXG）組織球肉腫（HS）、ランゲルハンス細胞肉腫（LCS）などが含まれる。いずれも希少疾患であり、最も症例の多いLCHでも発症率は100万人あたり3～5例で、大部分は3歳未満の小児であり、成人の発症率は100万人あたり1～2名と推測されており、成人LCHはAYA世代を含む20歳～40歳に多い。ECDは全世界で1500例程度の症例しか報告されていない。日本血液学会の血液疾患症例登録の集計によるとLCHは20歳未満に多く、non-LCHは20歳以上の成人に多い（図1）。  図1. 日本のLCHとnon-LCHの年齢別の分布 引用：日本血液学会、血液疾患症例登録集計（2018～2022年度、計5年間集計） ＜推定方法＞ 2018年から2022年までの5年間の日本血液学会血液疾患症例登録集計で20歳以上の組織球症の症例数から推定した。 ランゲルハンス細胞組織球症（LCH） 5年間82症例のうち、治療対象となるLCHは80%（65.6症例）、化学療法抵抗性症例の20%（13.12例）と再発症例30%（19.68例）のうちサルベージ治療後も再発を繰り返す症例の50%（9.84例）が阻害薬治療の対象となる。<i>BRAF</i>^{V600E}遺伝子変異陰性症例50%がMEK阻害薬の治療対象となるため、5年間で11.48例がMEK阻害薬治療の対象となると推定される。 非LCH：エルドハイム・チェスター病（ECD）、組織球肉腫（HS）、ロサイ・ドルフマン病（RDD）、ランゲルハンス細胞肉腫（LCS） 5年間それぞれ26例、40例、5例、3例、全例が阻害薬治療の対象となり、<i>BRAF</i>^{V600E}遺伝子変異陰性症例50%がMEK阻害薬の治療対象となるため、5年間で37例がMEK阻害薬治療の対象となると推定される。
国内の承認内容（適応外薬のみ）	（効能・効果及び用法・用量を記載する） 【成人：メキニスト錠】^[1] 1.効能又は効果 <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 **がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌

2. 効能又は効果に関連する注意**〈悪性黒色腫〉**

2.1 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>

2.2 「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〉

2.3 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>

2.4 「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]

2.5 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〉

2.6 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>

2.7 組織球症患者は本剤の投与対象となり得る。

2.8 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]

2.9 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]

2.10 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〉

2.11 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>

2.12 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〉

2.13 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>

2.14 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]

2.15 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]

2.16 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]

**** 〈低異型度漿液性卵巣癌〉**

2.17 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。

2.18 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。

3.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 ヶ月間までとする。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

**** 〈低異型度漿液性卵巣癌〉**

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。

4.用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

4.1 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こと。[16.2.1 参照]

****4.2** 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、ダブラフェニブとの併用

において、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 ^{注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 ^{注2)}	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

4.3 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 Grade1 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]

4.4 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〉

4.5 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。

4.6 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。

** 〈低異型度漿液性卵巣癌〉

4.7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

「医療上の必要性

- 適応疾病の重篤性
 - ☒ ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
 - ☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
 - ☐ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

に係る基準」への該当性（該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。）	2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる ☒ <u>療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</u> LCH は単一臓器孤発型（SS-s 型）、多発骨型（MFB 型）、多臓器型（MS 型）に分類され、SS-s 型は自然軽快する場合もあるため必ずしも化学療法は必要ないが、MFB 型、MS 型は化学療法を要する。我々は 2013 年から 2018 年に診療を受けた成人 LCH の全国疫学調査を行い、148 例の解析を行った。そのうち詳細情報が得られた 86 例中 57 例に化学療法が施行され、全奏効率は 86.0%であったが、40.8%に再発を認め再発率の高さが問題であった。また、初回化学療法が無効であった 4 例は全例が原病死した。予後不良因子として、年齢「60 歳以上」が抽出された^[2]。これらのことから、<u>治療強度を上げられない高齢者、初回化学療法無効例、不可逆性病変を有する症例、再発を繰り返す症例などに対して、遺伝子変異に基づく分子標的薬などの新規治療の開発が必要である</u>と考える。 ECD は骨、皮膚、肺、中枢神経、心血管、後腹膜線維病変を認め、軽症のものから重症なものまで多岐にわたる。特に ECD の約半数に認める中枢神経病変や心血管病変は重篤で致死的経過をたどり、不可逆性病変による QOL 低下も問題である。ECD は 2004 年の時点では、3 年間で 60%以上の ECD 患者が亡くなっていた^[3]のに対して、インターフェロン治療や <i>BRAF</i> V600E 遺伝子変異陽性 ECD に対する <i>BRAF</i> 阻害薬（vemurafenib）の導入に伴い 2016 年の 5 年生存率は 83%と改善を認めている^[4]。しかし、Estrada-Veras JI らのコホート試験では、インターフェロン 18 例中 3 例が進行 progression disease (PD)、14 例が安定 stable disease (SD)、部分寛解 (Partial response: PR)は 1 例のみであり、ほとんどが SD であった^[5]。さらに、ECD の約半数の <i>BRAF</i> V600E 遺伝子変異陰性症例に対して <i>BRAF</i> 阻害薬は無効であるが、2017 年に <i>BRAF</i> V600E 遺伝子変異を問わず全組織球系腫瘍に対する MEK 阻害薬（cobimetinib）の第 2 相試験の有効性が報告され^[6]、米国では 2023 年に <i>BRAF</i> V600E 遺伝子変異の有無を問わず成人組織球系腫瘍に対して cobimetinib 単剤治療が使用出来るようになった。一方で、Toya らの全国疫学調査では本邦での死亡率は高く、これら薬剤が未承認で使用出来ないことに起因していると報告している^[7]。そのため、日本でも<u>重症 ECD 例に対して遺伝子変異に基づく分子標的薬の開発が必要である</u>。 RDD はヘテロな疾患群で軽症から重症まで多岐にわたり標準治療が確立していない。RDD は <i>BRAF</i> V600E 遺伝子変異の陽性率が低く、<i>KRAS</i> 遺伝子などの他の MAPK 経路の遺伝子変異を有することが多いため、<u>MEK 阻害薬などの治療効果が期待されている</u>^[8]。 HS は全生存期間の中央値は 54.1 か月、他の悪性腫瘍を合併する二次性 HS では生存期間中央値は 11.8 か月と短い^[9]。LCS の 5 年生存率は、病変が限られている場合（local disease）は 70%であるが、病変部位とその所属リンパ節領域に病
---	---

	変を認める (loco-regional disease) では 15%、全身播種型 (disseminated disease) の場合は 0%と限局性病変以外の生存率は非常に低く予後不良である^[10]。 このように LCH, ECD, RDD 以外の組織球症では標準治療は定まっておらず、化学療法抵抗性で致死的経過をたどる報告が多いため、遺伝子変異に基づく分子標的薬の開発が期待されている。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備考	LCH と LCH 以外の組織球症 (Non-LCH) の約半数に <i>BRAFV600E</i> 遺伝子変異が認められる。残りの症例では <i>MAP2K1</i>, <i>ARAF</i>, <i>NRAS</i> など MAP キナーゼ経路関連の遺伝子変異を有することが多い。したがって、<i>BRAFV600E</i> 遺伝子変異を有さない症例に対しては、MAP キナーゼ経路を下流を阻害する MEK 阻害薬が有効である。

図 2 MAPK の標的と治療薬 [11]

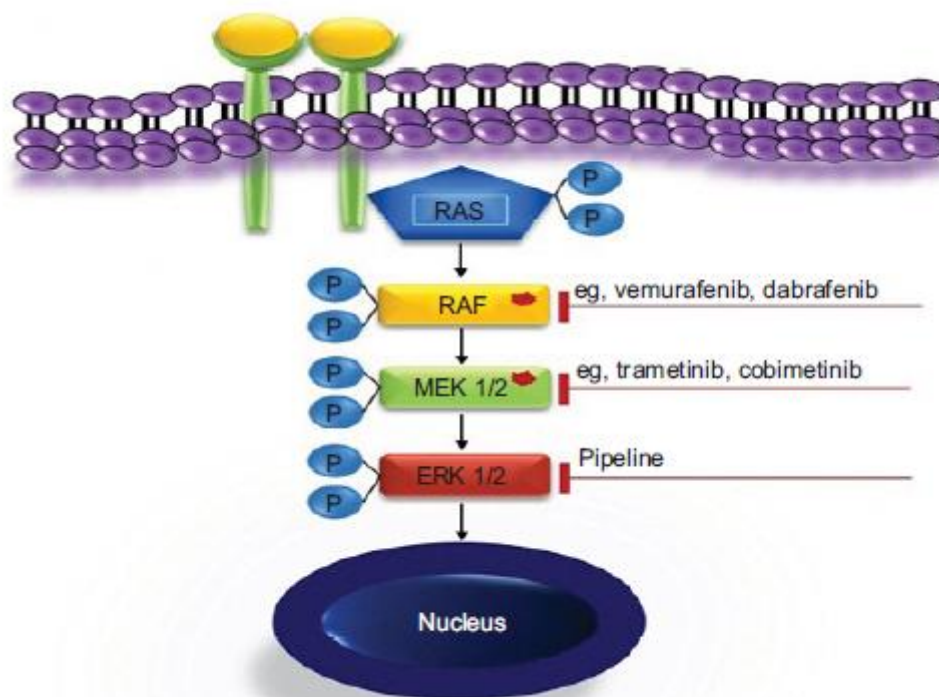
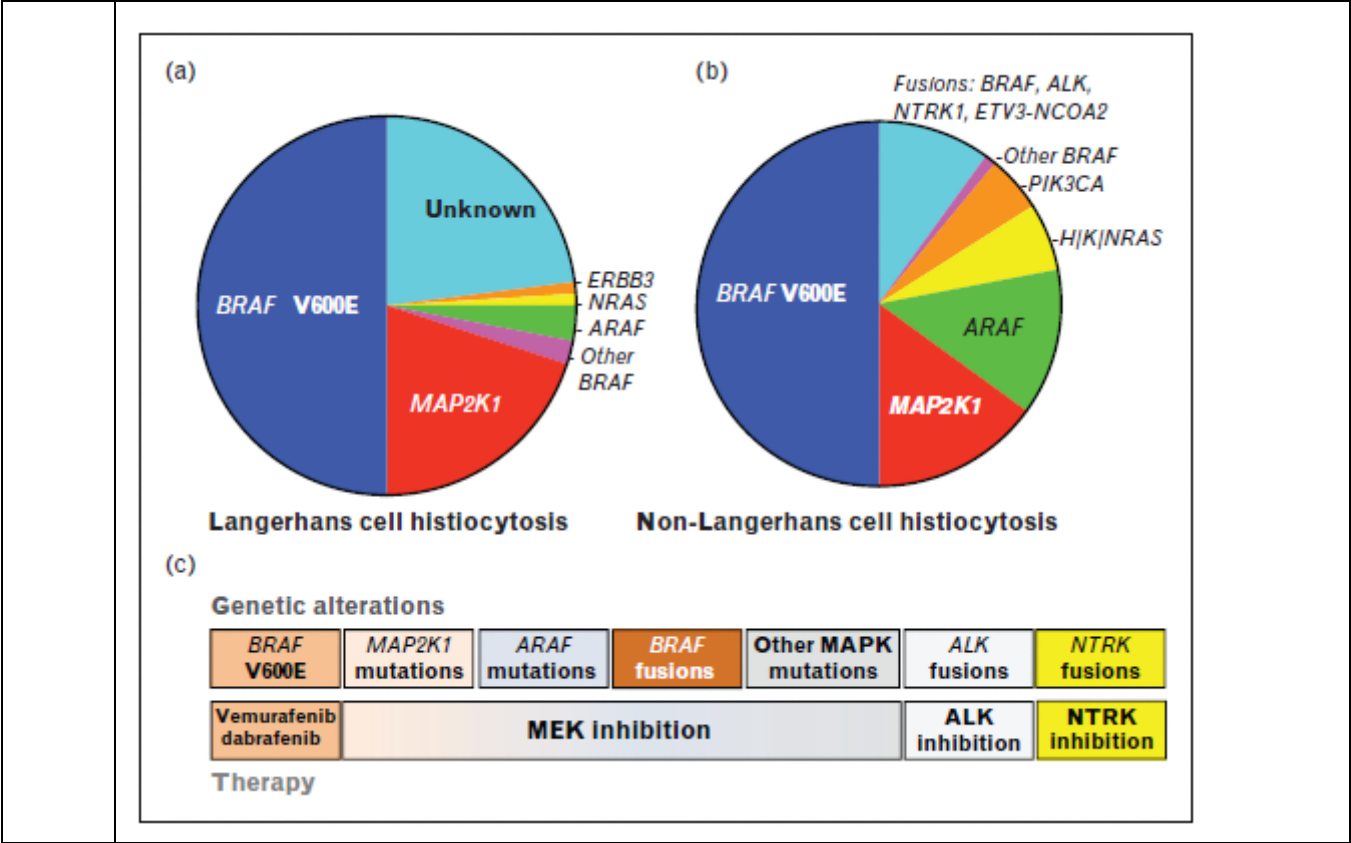


図 3 組織球性腫瘍における遺伝子変異と対応する分子標的薬 [12]



2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州	
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕	
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）
	米国	販売名（企業名） <u>MEKINIST®</u> （Novartis Pharmaceuticals Corporation） ^[13]
		効能・効果 承認なし
		用法・用量
		備考 <u>COTELLIC®</u> （Genentech USA, Inc.） ^[14] 単剤治療として成人組織球症へ適応あり
	英国	販売名（企業名） <u>MEKINIST®</u> （Novartis Europharm Limited） ^[15]
		効能・効果 承認なし
		用法・用量
		備考
	独国	販売名（企業名） 英国と同様
		効能・効果
		用法・用量

		備考	
	仏国	販売名（企業名）	英国と同様
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	MEKINIST [®] (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc) ^[16]
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	MEKINIST [®] (Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Limited) ^[17]
		効能・効果	承認なし
		用法・用量	
		備考	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてののみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	☒ 米国 ☒ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 ☒ 加国 ☒ 豪州		
	〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	ガイドライン名	①NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Histiocytic Neoplasms Version 1.2024 ^[18] ②Erdheim-Chester disease global alliance, consensus guidelines ^{[19],[20]}
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	①Multisystem, single system lung or CNS LCH, ECD, and RDD: MAP kinase pathway mutation, or no other detectable/actionable mutation, or testing not available ② <i>BRAF</i> V600E negative ECD Most patients who test negative for the <i>BRAF</i> V600E mutation will have a different mutation in what is called the MAPK pathway (also known as the Ras-Raf-MEK-ERK pathway). This pathway is a chain of proteins in the cell that communicates a signal from a receptor on the cell's surface to the DNA in the cell's nucleus. These signals control the cells' proliferation,

			differentiation, development, inflammatory responses, and programmed cell death. MEK inhibitors are typically considered for all patients who do not test positive for <i>BRAF</i> V600E, including those patients where no mutation is found with any sequencing. Commonly used MEK inhibitors include cobimetinib, trametinib, binimetinib, or selumetinib. In the USA, cobimetinib is an FDA-approved treatment for ECD.
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	①Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA, et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. <i>Nature</i> 2019;567:521-524.[6] ②Cohen Aubart F, Emile JF, Carrat F, et al. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). <i>Blood</i> 2017;130:1377-1380.[21] ③Aaroe A, Kurzrock R, Goyal G, et al. Successful treatment of non-Langerhans cell histiocytosis with the MEK inhibitor trametinib: a multicenter analysis. <i>Blood Adv</i> 2023;7(15):3984-3992.
		備考	米国では Cobimetinib は成人組織球症に承認あり
	英国	ガイドライン名	①NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Histiocytic Neoplasms Version 1.2024-March 15, 2024 ②Erdheim-Chester disease global alliance, consensus guidelines [19],[20] ③European society for medical oncology[22]
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	①, ②は米国記載と同じ ③に histiocytic neoplasms の項目なし
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

	独 国	ガイドライ ン名	ガイドラインは欧州共通のため英国と同様
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏 国	ガイドライ ン名	ガイドラインは欧州共通のため英国と同様
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加 国	ガイドライ ン名	米国記載と同じ
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪 州	ガイドライ ン名	米国記載と同じ
		効能・効果 (または効能・	

		効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

PubMed にて trametinib を key word として検索したところ、2011 年から 2026 年までに 2941 論文が検索された。また、trametinib と histiocytosis の 2 単語で検索したところ、2015 年から 2025 年までに 63 論文が検索された。薬物動態試験は、米国で 2013 年にメラノーマに対する trametinib 単剤が承認されたの際の基盤となった第一相試験の結果について記載する。希少疾患のためこれまでに無作為化試験の報告はされていない。そのため、ガイドラインやレビュー文献なども追記する。2022 年に米国での成人組織球症に対する MEK 阻害薬

(cobimetinib) の承認データとなった成人組織球系腫瘍に対する cobimetinib 治療の第 2 相試験の治療成績は、組織球症に対する MEK 阻害薬 (trametinib) の本申請に関連する重要なデータのため記載する。本邦では成人 LCH や ECD に関する臨床試験やガイドラインなどがいないため、成人 LCH や ECD の全国疫学調査結果を追記する。

<海外における臨床試験等>

【組織球症における MEK 阻害薬 (cobimetinib) 第 2 相試験】

1) Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA, et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. Nature. 2019; 567(7749): 521-24. ^[6]

- ▶デザイン：単一施設共同非盲検非無作為化単群第 2 相バスケット試験
- ▶目的：BRAF^{V600} 変異のある非メラノーマ腫瘍における BRAF 阻害剤（ベムラフェニブ）の有効性のスクリーニング
- ▶対象：16 歳以上、BRAF^{V600} 変異のない組織球系腫瘍（多臓器型症例、難治再発症例、単一臓器型でも中枢病変や心臓病変など従来治療抵抗性が予想される症例）、BRAF^{V600} 遺伝子変異を有する場合でも BRAF 阻害薬に不耐容な症例や BRAF 阻害薬を使用できない症例も含む。
- ▶主要評価項目：PET/CT、CT、MRI や臨床所見による全奏効率（CR+PR）、治療開始後 6 ヶ月間は 8 週毎、6 ヶ月以降は 16 週毎に評価する。
- ▶用法・用量：コビメチニブ 1 回 60mg を 1 日 1 回連日 21 日間内服し、7 日間休薬、1 サイクル 28 日間である。
- ▶概要：本試験では奏効率が 10% 以下の場合は効果が低い、35% 以上の場

合は効果が高いと判断される。18 例登録（ECD12 例、LCH2 例、RDD2 例、mixed histiocytosis2 例）のうち、16 例（72%）が奏功、そのうち 13 例（72%）が完全寛解、3 例（17%）が部分寛解、1 例（6%）が病勢安定、病勢進行は認めなかった。1 例は評価困難であった。高い奏効率が確認された。

2) COTELLIC 米国添付文書情報^[14]

1) と同一試験、計 26 症例のデータ

概要：26 例（ECD13 例、LCH4 例、RDD4 例、JXG2 例、mixed histiocytosis3 例）、*BRAF*^{V600} 遺伝子変異陽性 6 例、野生型 20 例、21 例（81%）が全身療法の前治療歴あり、年齢中央値 50.5 歳（18 歳～79 歳）、男性 17 例（65%）、女性 9 例（35%）であった。コビメチニブ 1 回 60mg/day を開始し、18 例が 40mg/day への減量を、5 例が 20mg/day への減量を要した。観察期間中央値 11.4 ヶ月（0.2 カ月～36.8 カ月）、PET/CT による評価での全奏効率 76.9%、完全寛解 61.5%、部分寛解 15.4%、RECIST 評価での全奏効率 46.2%、完全寛解 11.5%、部分寛解 34.6%であった。PET/CT 評価による奏功発現までの期間中央値 2.0 カ月（0.2 カ月～17.3 カ月）、奏功期間中央値 31 カ月（2 カ月～31 カ月）であった。全グレードの有害事象は下痢（62%）、感染症（62%）、嘔気（46%）、全身倦怠感（42%）、浮腫（42%）、呼吸困難感（27%）、胃もたれ（27%）、グレード 3-4 の検査値異常は CPK 上昇（27%）、リンパ球減少（27%）、低ナトリウム血症（18%）であった。本試験より、コビメチニブは組織球症患者において長期の有効性があり、新たな標準治療となる可能性がある。

【組織球症における MEK 阻害剤（trametinib）観察研究】

1) Donadieu J, Evseev D, Pegoraro F, et al. Long-term MAPK inhibition of childhood refractory-Langerhans cell histiocytosis: an observational study on 288 patients. Blood Adv. 2026 Feb 12: bloodadvances.2025018651. doi: 10.1182/bloodadvances.2025018651. Online ahead of print.^[23]

➤デザイン：多施設後ろ向きコホート試験

➤対象：MAPK 阻害薬を使用した小児難治性 LCH288 例（*BRAF* V600E 変異陽性 250 例（87%）、*BRAF* V600E 変異陰性 38 例（13%）

➤目的：MAPK 阻害薬の効果と有害事象の把握

➤用法用量：主に単剤治療（ベムラフェニブ 184 件、ダブラフェニブ 115 件、エンコラフェニブ 3 件、コビメチニブ 42 件、トラメチニブ 46 件（初回投与量中央値 0.0265mg/kg:0.015-0.03mg/kg、時間平均投与量中央値 0.025mg/kg:0.009-0.5mg/kg）、ビニメチニブ 1 件）

➤主要評価項目：治療開始後 6 ヶ月の PET/CT を使用した代謝反応性

➤副次的評価項目：治療開始後 6 ヶ月もしくは再発時の浸潤臓器測定と CRP 値、有害事象

➤概要：診断時年齢と上記の用法用量に記載のある MAPK 阻害薬使用時年齢の中央値はそれぞれ 1.3（range: 0-15.3）歳と 2.3（range: 0.1-21）歳。追

跡期間の中央値 3.7 年。短期奏効（8 週以内）は、多臓器型 LCH 症例で 98%、肺病変ありの症例で 30%、中枢神経変性症・中枢性尿崩症・硬化性胆管炎ありの症例で 0%であったが、肺病変・中枢神経変性症ありの症例では長期投与後に奏効も認められた。最も多かった有害事象が皮疹

（55%）、MAPK 阻害薬を中止した 113 例中、69 例で疾患の再活性化を認めた。様々な維持療法を行ったものの、中止後の疾患再活性化は予防できなかった。MAPK 阻害薬治療時に中枢神経変性症を認めていなかった 143 例のうち、60 例が中枢神経変性症を発症した。MAPK 阻害薬は難治性 LCH に対して速やかに効果を発揮するが、不可逆性病変を有する症例では奏効率が低く治療効果出現まで時間を要した。トラメチニブ使用の 46 件に関して全有害事象は 25 件、グレード 3-4 は 2 件（8%）、最も多かったのが皮疹であった。初回治療としてトラメチニブ単剤を使用した 17 例に関しては、患者背景は男性 11 例、女性 6 例、診断時年齢中央値 2.1 歳（0.8 歳～15.8 歳）、フォロー最終年齢中央値 9.2 歳（0.9 歳～22.4 歳）、トラメチニブ投与開始日から最終フォローまでの年数中央値 3.4 年（0.4 年～6.2 年）、*BRAF* V600E 変異陽性 3 例、*BRAF* V600E 変異陰性 14 例（10 例はいずれの遺伝子変異も検出されず）トラメチニブ投与量中央値 0.028mg/kg（0.0039～0.05mg/kg）であった。治療開始後 6～8 週間の短期治療効果は Non-active disease 7 例、Active disease better 4 例、Active disease stable 2 例、評価不能 2 例であった。

2) Aaroe A, Kurzrock R, Goyal G, et al. Successful treatment of non-Langerhans cell histiocytosis with the MEK inhibitor trametinib: a multicenter analysis. *Blood Adv* 2023; 7(15): 3964-3992. ^[24]

➤デザイン：単施設後ろ向きコホート試験

➤対象：MEK 阻害剤（トラメチニブ）を使用した 18 歳以上の non-LCH 患者 26 症例（ECD17 例、RDD3 例、RDD/ECD5 例、ECD/LCH1 例）、*BRAF* V600E 遺伝子変異陽性 9 例（4 例は他の MAPK 経路の遺伝子変異も合併）、陰性 17 例（4 例は他の MAPK 遺伝子変異も検出されず）

➤目的：non-LCH 患者における MEK 阻害薬の効果、有害事象の把握

➤用法用量：0.5mg/日～2.0mg/日、連日内服

➤主要評価項目：治療開始後 6 ヶ月の PET/CT を使用した代謝反応性

➤副次的評価項目：治療開始後 6 ヶ月もしくは再発時の浸潤臓器測定と CRP 値、有害事象

➤概要：ほとんどの患者は低用量（0.5～1.0mg/日）で効果を認め、評価可能な 17 例の反応率は 71%であった。観察期間中央値 23 カ月で無進行生存期間と全生存期間中央値は未到達であった。ほとんどの患者は *BRAF* 変異陽性もしくは MAPK 経路に關与する他の遺伝子（*MAP2K*、*NF1*、*GNAS*、*RAS*）に変異を認めた。MEK 阻害薬 trametinib が *BRAF* V600E 変異を持たない患者を含む ECD および RDD に効果があることが示された。

トラメチニブ単剤治療を行った症例で治療効果の評価が可能な 17 例において、*BRAF* V600E 変異陰性もしくは *BRAF* V600E 変異と他の MAPK 経路の遺伝子変異を有する症例は 13 例であった。その 13 例の患者背景は、男性 8 例/女性 5 例、診断時年齢中央値 50.5 歳 (25-69 歳)、ECD7 例/mixed ECD/RDD4 例/RDD1 例/mixed ECD/LCH1 例、*BRAF* V600E 以外の MAPK 経路の遺伝子変異 11 例/*BRAF* V600E と *BRAF* V600E 以外の MAPK 経路の遺伝子変異 1 例/いずれの遺伝子変異も検出されず 1 例、トラメチニブ初回投与量の中央値 1mg/day (0.5~1.5mg/day)、トラメチニブ最終投与量の中央値 1mg/day (0.5~2.0mg/day)、治療効果は CR2 例、PR6 例、SD5 例であった。

3) Cournoyer E, Ferrell J, Sharp S, et al. Dabrafenib and trametinib in Langerhans cell histiocytosis and other histiocytic disorders. *Haematologica*; 109(4): 1137-1148. [25]

▶デザイン：単施設後ろ向きコホート試験

▶対象：ダブラフェニブもしくはトラメチニブを使用した組織球症患者 34 症例 (LCH26 例、JXG2 例、RDD2 例、中枢神経組織球症 4 例)、*BRAF* V600E 遺伝子変異陽性 23 例、*BRAF* V600E 遺伝子変異陰性 11 例 (4 例は他の MAPK 遺伝子変異も検出されず)

▶目的：小児を含めたダブラフェニブまたはトラメチニブの効果と安全性の把握

▶用法用量：トラメチニブ開始用量は 0.025mg/kg/日、連日内服

▶概要：34 例中、20 例にトラメチニブ単剤の併用療法が行われた。11 例が *BRAF* V600E 変異症例、2 例が *BRAF* V600E 以外の *BRAF* 変異症例、1 例が *MAP2K1* 変異症例、1 例が *RET* 融合遺伝子症例、1 例が *BRAF* 融合遺伝子症例、4 例は変異不明症例であった。年齢は 0.2~45.0 歳、トラメチニブで最も多い副作用は 30%に皮膚発疹、20%に皮膚発疹や腹痛の副作用でトラメチニブの用量調節が必要であったが減量で対応可能であった。20 例中 1 例のみトラメチニブを中止した。治療効果は、20 例中 15 例が活動性病変消失、腫瘍縮小 3 例、不変 1 例、増悪 1 例であった。トラメチニブ単剤治療を行った 20 症例の患者背景は、男性 14 例/女性 6 例、診断時年齢中央値 3.7 歳 (0.17~36.0 歳)、阻害薬治療開始年齢中央値 6.3 歳 (0.2~45.0 歳)、阻害薬治療期間中央値 2.1 年 (0.3~6.5 年)、LCH17 例/JXG2 例/RDD1 例、*BRAF* V600E 遺伝子変異 11 例/*BRAF* V600E 以外の MAPK 経路の遺伝子変異 5 例/遺伝子変異不明 4 例、治療効果は Non-active disease 15 例、Active disease better 1 例、Active disease progressing 1 例、サイズ縮小 2 例、サイズ横ばい 1 例、有害事象なし 13 例/皮疹 5 例/軟便 1 例/腹痛 1 例/脱毛・白髪 1 例で AE による投与量減量が 3 例、治療中止が 1 例であった。

【薬物動態試験】

1) Infante JR, Fecher LA, Falchook GS, et al. Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib:

a phase 1 dose-escalation trial. Lancet Oncol. 2012 Aug;13(8):773-81.^[26]

➤デザイン：多施設共同第 1a 相試験

➤対象：進行した固形腫瘍と適切な臓器機能を持つ患者。

➤目的：

①トラメチニブの最大耐用量：i) 1 日 1 回 21 日間投与とその後 7 日間の休薬（21/7 レジメン）、ii) 1 日目と 2 日目に負荷投与を行いその後連続して 1 日 1 回投与を行う（負荷投与レジメン）、iii) 負荷投与を行わず 1 日 1 回連日投与を行う（1 日 1 回投与レジメン）、3 通りの投与方法を行う

②トラメチニブの推奨量の安全性と有効性の第 2 相試験を行う

③治療前と 15 日目の腫瘍生検のリン酸化 ERK、Ki67、p27 の変化によるトラメチニブの生物学的活性用量の検討

➤主要評価項目：用量漸増試験では 6 人中 1 人以上に用量制限毒性が認められない最大量を最大耐用量とする。

➤副次的評価項目：副次的評価項目は毒性とトラメチニブの薬物動態。

➤概要：206 例、メラノーマ、非小細胞肺癌、大腸癌、膵癌などが登録された。薬理動態モデリングでは、21/7 レジメンでは定常状態は達成されず、1 日目と 2 日目に 10mg/日投与の負荷投与を行い、その後、3 mg/日連日投与で最大耐用量を超えた。更に負荷用量なしで定常状態が達成可能であることから、負荷投与量を除去し、1 日 1 回投与レジメンが採用された。1 日 4 mg 投与された 3 人に投与開始後 8 日目にグレード 2 の中心性漿液性網膜症の用量制限毒性を認め、これはプロトコールで定められた最大許容用量の基準を満たさなかったものの、早期発症と更なる中心性漿液性網膜症の増悪のリスクを考え 1 日 1 回 3mg が最大耐用量と設定された。

しかし、2 サイクル目以降に、休薬や減量が必要であったため、1 日 3 mg 投与の長期的な耐用性が懸念され、拡張コホートでは 1 日 2mg 投与と 1 日 2.5mg 投与が比較された。皮膚炎の発症は用量に比例し、1 日 2mg（25.36%）、1 日 2.5mg（30.48%）であった。第 2 相用量として 1 日 2mg 投与が推奨された。10%の客観的反応が認められ、最も感受性の高い集団は BRAF 変異陽性のメラノーマであった。

<日本における臨床試験等*>

【組織球症における MEK 阻害剤の臨床試験】

1) 登録中および登録終了：なし

【他癌種における薬物動態試験】

なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

【LCH】

1) Goyal G, Tazi A, Go RS. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell

histiocytosis in adults. Blood. 2022; 139(16): 1311-1318.[27]

Data on the efficacy of BRAF and MEK inhibitors in frontline and relapsed setting are emerging with several published cases. The majority had *BRAF*-V600E mutation and received vemurafenib, although there are also reports using cobimetinib, trametinib, and dabrafenib trametinib. Responses were near-universal regardless of the site of involvement, and most had a sustained complete remission if treatment continued.

Data on BRAF and MEK inhibitors are still evolving, but advantages include near-universal and quick responses, making them a preferred treatment for patients who require a rapid reversal of organ compromise. Similar to the experience in ECD, discontinuation of these agents will likely result in disease relapse, necessitating prolonged therapy. However, carefully selected patients may be good candidates for low-dose chronic administration or treatment breaks. Because most patients will require a dose reduction and lower doses of BRAF and MEK inhibitors are quite effective, it is reasonable to start at half of the dose currently used to treat patients with melanoma.

一次治療および再発症例における BRAF 阻害薬および MEK 阻害薬の有効性に関するデータは、いくつかの症例報告の発表とともに明らかになりつつある。大多数は *BRAF*-V600E 変異を有し、ベムラフェニブを投与されたが、コビメチニブ、トラメチニブ、ダブラフェニブ+トラメチニブを用いた報告も存在する。病変部位にかかわらず反応はほぼ普遍的であり、治療が継続される限り、多くの症例で持続的な完全寛解が得られた。

BRAF 阻害薬および MEK 阻害薬に関するデータはまだ進展途上であるが、その利点にはほぼ普遍的かつ迅速な奏効が含まれ、臓器障害の迅速な改善を必要とする患者にとって第一選択の治療となっている。

ECD での経験と同様に、これらの薬剤を中止すると疾患再発が生じる可能性が高く、長期的な治療が必要となる。ただし、慎重に選ばれた患者では、低用量での長期投与や一時的な休薬が適している場合があります。多くの患者は用量減量を必要とし、BRAF 阻害薬および MEK 阻害薬は低用量でも十分に効果的であるため、現在メラノーマ治療に用いられている用量の半分から開始することは合理的です。

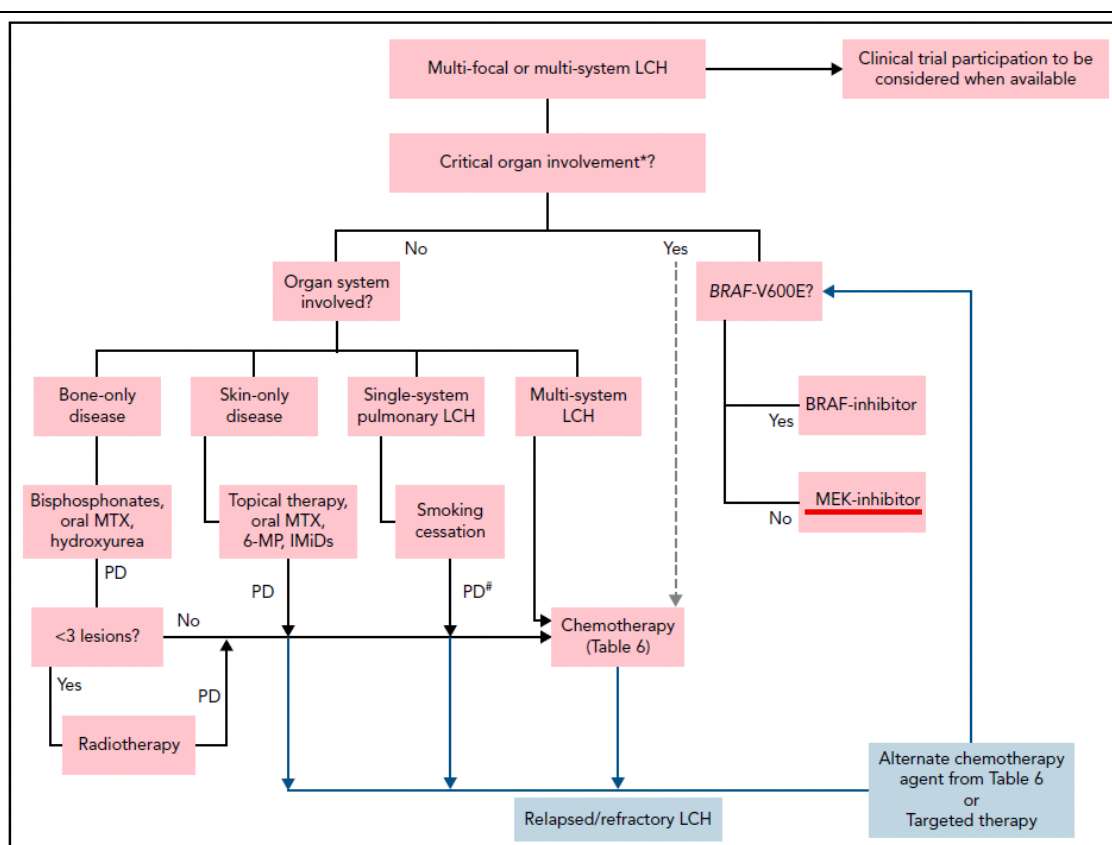


Figure 4. Treatment algorithm for adults with multifocal or multisystem LCH. Systemic therapy is indicated for patients with single-system unifocal disease involving critical organs or specific sites (nervous system, liver, spleen, etc). *Brain (esp. neurodegenerative LCH), liver (esp. sclerosing cholangitis). Liver transplant consult for sclerosing cholangitis. *Systemic therapy may be indicated in patients with symptomatic disease and unable to quit smoking. Lung transplantation referral should be undertaken if not eligible for or refractory to systemic treatments. 6-MP, 6-mercaptopurine; IMiDs, immunomodulators (thalidomide, lenalidomide); MTX, methotrexate; PD, progressive disease.

【ECD】

- 1) Goyal G, Heaney M, Go RS. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood*. 2020; 135(22): 1929-1945.

<Targeted therapies>

MEK-inhibitors (cobimetinib, trametinib, binimetinib, selumetinib).

The accumulating evidence for the existence of other activating MAPK-ERK pathway mutations (*ARAF*, *KRAS*, *MAP2K1*) among non-*BRAF*^{V600}-ECD led to an interest in the exploration of downstream blockade of this pathway using MEK inhibitors. This approach was used successfully in 5 refractory ECD patients without *BRAF*^{V600E} mutation who had a robust response to either cobimetinib or trametinib. These results led to 2 phase 2 clinical trials of cobimetinib in patients with histiocytic

disorders (Table 4). The first planned analysis of this study showed an 89% overall response rate (ORR) by FDG-PET-CT in histiocytosis patients without the *BRAF*^{V600E} mutations or those who could not tolerate BRAF inhibitors due to toxicity. Responses were seen irrespective of the sites of disease. Similar efficacy has also been reported with trametinib in ECD patients without *BRAF*^{V600E} mutations. There are currently no data regarding cessation of MEK-inhibitor therapy and frequency or timing of subsequent relapse. Combination of BRAF- and MEK-inhibitors Similar to melanoma, combination approaches using BRAF and MEK inhibitors have been used successfully in ECD, and there is an ongoing clinical trial (NCT03794297). However, unlike melanoma, ECD is quite sensitive to kinase-inhibitor monotherapy and the combination may not provide higher response rates. Although combination therapy has demonstrated a lower incidence of cutaneous toxicities than BRAF-inhibitor alone in melanoma studies, some other toxicities (fatigue, arthralgia, cardiac failure) may be additive in nature. Hence, combination therapy use should probably be limited to cases of suboptimal response to BRAF-inhibitors alone or unmanageable cutaneous toxicities.

＜分子標的治療＞

MEK 阻害薬（cobimetinib, trametinib, binimetinib, selumetinib）

非 *BRAF* V600E ECD 患者において、他の活性化 MAPK-ERK 経路変異（*ARAF*、*KRAS*、*MAP2K1*）が存在することを示すエビデンスが蓄積されつつあることから、MEK 阻害剤を用いてこの経路の下流を遮断する方法が注目されるようになった。そのアプローチにより、*BRAF* V600E 変異のない難治性 ECD 患者 5 例にコビメチニブまたはトラメチニブのいずれかで奏功を示した。これらの結果から、組織球性疾患患者を対象としたコビメチニブの第 2 相臨床試験が 2 件実施された

（表 4）。この試験の最初の予定解析では、*BRAF* V600E 変異のない組織球症患者または毒性のために BRAF 阻害剤に耐えられない患者において、FDG-PET-CT による全奏効率（ORR）が 89%と報告された。奏効は病変部位に関係なく認められた。*BRAF* V600E 変異のない ECD 患者においても、トラメチニブで同様の有効性が報告されている。現在のところ、MEK 阻害薬治療の中止とその後の再発の頻度や時期に関するデータはない。BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法 メラノーマと同様に、ECD においても BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法が奏功しており、現在も臨床試験（NCT03794297）が進行中である。しかし、メラノーマとは異なり、ECD はキナーゼ阻害薬単剤療法に非常に感受性が高く、併用療法により高い奏効率が得られるとは限らない。併用療法は BRAF 阻害剤単独療法よりも皮膚毒性の発現率が低いことがメラノーマの試験で証明されているが、その他の毒性

（疲労、関節痛、心不全）の中には相加的なものもある。したがって、併用療法の使用は、おそらく BRAF 阻害剤単独療法で効果が不十分な場合、または管理不能な皮膚毒性のある場合に限定すべきである。

Table 4. Treatments and clinical trials for ECD

Class of treatment Medication	Dose and schedule	Comment
BRAF inhibitors		
Vemurafenib	480-960 mg twice daily	Nearly 100% metabolic response in several case series, and in 1 prospective clinical trial ^{2,59,60,62-66} . US-FDA approval in November 2017; start with 240-480 mg twice daily and modify based on observed response and toxicities; most common adverse effects include cutaneous complications (rash, squamous cell cancer), arthralgia, QTc prolongation, and fatigue; pretreatment dermatology examination and electrocardiogram; monitoring with electrocardiogram every 3 mo and semiannual dermatology examination
Dabrafenib	75-150 mg twice daily	Successful treatment reported in several case reports and 1 series ^{20,61,67} ; anecdotal experience reflects similar efficacy to vemurafenib, and less cutaneous toxicity than vemurafenib; start with 50-75 mg twice daily and modify based on observed response and toxicities; pretreatment dermatology examination and electrocardiogram; monitoring every 3 mo with electrocardiogram and semiannual dermatology examination
MEK inhibitors		
Cobimetinib	20-60 mg daily for 21 of 28-d cycle	3 published cases/series and a prospective clinical trial of responses to single-agent cobimetinib therapy in BRAF-V600E and BRAF-V600-wild type ^{2,67,70,118} ; notable toxicities include serous retinopathy (reversible), rash, cardiomyopathy, and rarely rhabdomyolysis; pretreatment echocardiogram, ophthalmologic, and dermatologic evaluation; recheck ophthalmologic examination 2-3 wk after initiation and then every 3-4 mo for the first year of treatment; monitoring every 3 mo with echocardiogram and semiannual dermatology examination
<u>Trametinib</u>	1-2 mg daily	Two cases of response to single-agent trametinib for ECD with KRAS, ²⁰ MAP2K1, ⁷ and NRAS mutations ²¹ ; anecdotal experience reflects similar efficacy and toxicity to cobimetinib; pretreatment echocardiogram, ophthalmologic, and dermatologic evaluation; recheck ophthalmologic examination 2-3 wk after initiation; monitoring every 3 months with echocardiogram and semiannual dermatology examination
Combined BRAF and MEK inhibitors		
Vemurafenib + cobimetinib or dabrafenib + trametinib	Doses similar as above	Case reports of combination therapy with dabrafenib and trametinib with robust responses in BRAF-V600-ECD ^{6,22} ; Similar anecdotal experience with vemurafenib and cobimetinib; may consider in rare instances of suboptimal response to BRAF-inhibitor or toxicity necessitating dose reduction

2) Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2020; 135(16): 1311-1318.^[28]

The robust efficacy of MEK inhibition in 3 patients with multi system and refractory ECD treated with cobimetinib was reported in 2016. In 2019, Diamond et al showed cobimetinib to be effective in 12 patients with ECD (overall response rate, 89%). Sustained responses were obtained, with no acquired resistance to date. Treatment efficacy was not affected by genotype, and responses were observed in patients with *ARAF*, *BRAF*, *RAF1*, *NRAS*, *KRAS*, *MEK1* (also known as *MAP2K1*), and *MEK2* (also known as *MAP2K2*) mutations.

Almost 200 adult patients with ECD or ECD and LCH (mixed histiocytosis) have been treated since 2012 with targeted therapies (BRAF inhibitors

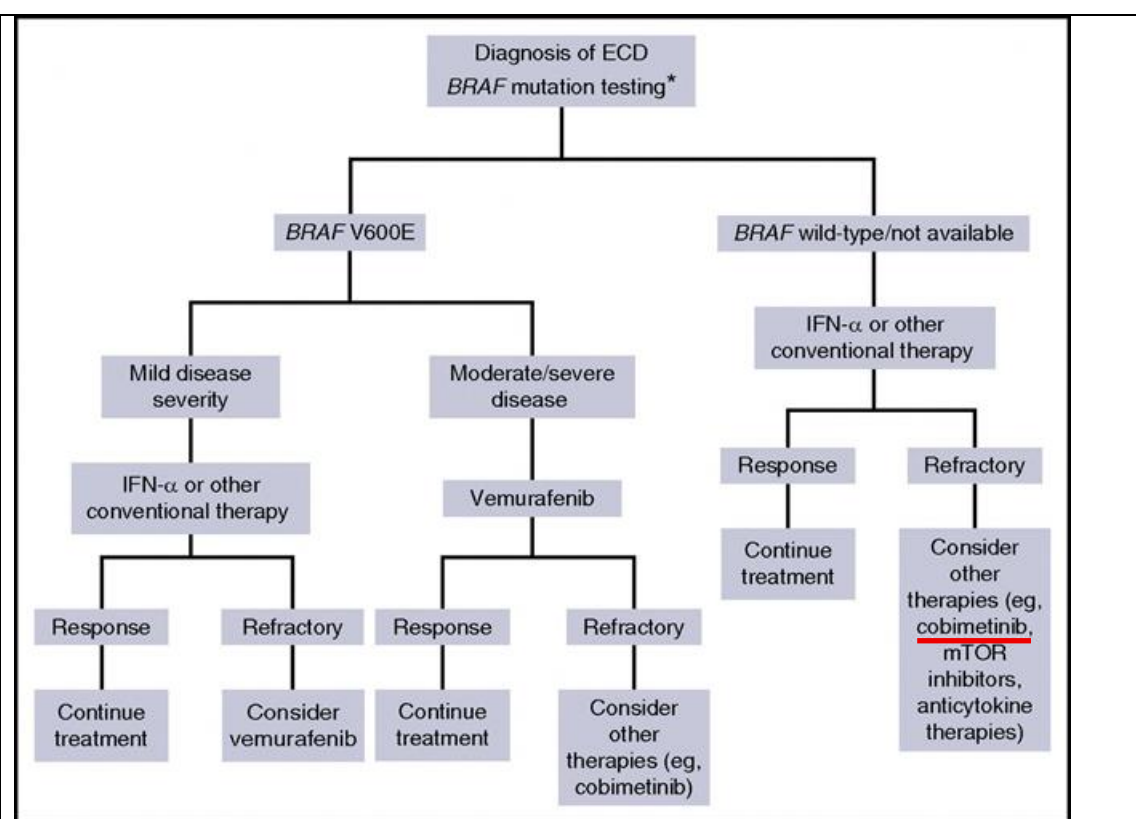
and/or MEK inhibitors). An awareness of targeted therapies adverse effects is therefore important, and although we believe such treatments should only be kept for those patients with the most severe forms of ECD (eg, CNS and/or heart involvements), other centers in North America will likely advocate targeted therapies at a lower threshold of disease burden/earlier in lines of therapy. Targeted therapies have nevertheless an overall robust efficacy in ECD, with no acquired resistance to date, and we truly hope all patients with severe ECD worldwide will get access to such therapies in the near future.

2016年には、多臓器にわたる難治性 ECD 患者 3 例に対してコビメチニブを用いた MEK 阻害療法の顕著な有効性が報告された。2019 年には Diamond らが、ECD 患者 12 例においてコビメチニブが有効であることを示し、全奏効率は 89%であった。これまでに獲得耐性は認められておらず、持続的な奏効が得られている。治療効果は遺伝子型に依存せず、*ARAF*、*BRAF*、*RAF1*、*NRAS*、*KRAS*、*MEK1* (*MAP2K1*とも呼ばれる)、*MEK2* (*MAP2K2*とも呼ばれる)の変異を有する患者でも奏効が確認された。

2012 年以降、約 200 人の成人 ECD 患者、または ECD と LCH (混合型組織球症) 患者が、*BRAF* 阻害薬や MEK 阻害薬といった分子標的治療を受けている。そのため、分子標的治療に伴う副作用への認識が重要である。私たちは、このような治療は中枢神経系や心臓病変など、最も重症な ECD 患者に限定すべきと考えているが、北米の他の施設では、より低リスクや早期から分子標的治療を推奨する可能性がある。一方で分子標的治療は ECD において全体的に高い有効性を示しておりこれまで獲得耐性は報告されていない。私たちは、世界中の重症 ECD 患者が近い将来このような治療にアクセスできることを心から願っている。

3) **Vaglio A, Diamond EL. Erdheim-Chester disease: the “targeted” revolution. *Blood*. 2017; 230(11): 1282-1284.^[29]**

Proposed therapeutic algorithm for patients with ECD. Asterisk (*) indicates that molecular testing of non-*BRAF* mutations, performed using next-generation sequencing, is recommended for *BRAF* wild-type cases, either immediately when found to be *BRAF* wild-type or if there is disease progression on treatment.



ECD の診断後、*BRAF* 変異の有無を確認し、それによって治療方法を上記アルゴリズムのように選択する。

【RDD】

- 1) Goyal G, Heaney M, Go RS. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease *Blood*. 2018; 131(26): 2877-2890.

<Targeted therapies>

Unlike ECD and LCH, *BRAF*-V600E mutations have not been observed in RDD; thus, the use of *BRAF* inhibitors is not relevant. MEK inhibition has shown preliminary activity in *BRAF*-wild-type ECD and in an adult with *KRAS*-mutated RDD. A phase 2 trial of cobimetinib for patients with *BRAF*-wild-type histiocytosis, including RDD, is ongoing (registered at www.clinicaltrials.gov as #NCT02649972), with promising early results. The robust activity of targeted therapies in other histiocytosis raises interest in their potential for RDD, especially in cases with demonstrated somatic mutations; however, currently, the broad applicability of tumor sequencing and targeted treatments has not yet been established.

<分子標的治療>

ECD や LCH とは異なり、RDD では *BRAF*-V600E 変異は観察されていないため、*BRAF* 阻害薬の使用は適切ではありません。MEK 阻害は、*BRAF* 野生型 ECD や *KRAS* 変異を有する成人 RDD において予備的な有効性が示されています。RDD を含む *BRAF* 野生型組織球症患者を対象としたコビメチニブの第 II 相試験が現在進行中であり

(www.clinicaltrials.gov; #NCT02649972)、初期結果は有望です。他の

組織球症における分子標的治療の強力な効果は、RDD におけるその可能性への関心を高めています。特に体細胞変異が確認された症例では注目されますが、現時点では腫瘍シーケンシングや分子標的治療の広範な適用性はまだ確立されていません。

Clinical trial (experimental)				
Cobimetinib (NCT02649972)	Per trial guidelines	Refractory RDD	Substantial regression of abdominal masses in a single patient with KRAS p.G12R-mutated RDD ¹⁰¹	Several case reports of successful treatment of ECD with cobimetinib. ^{10,100}

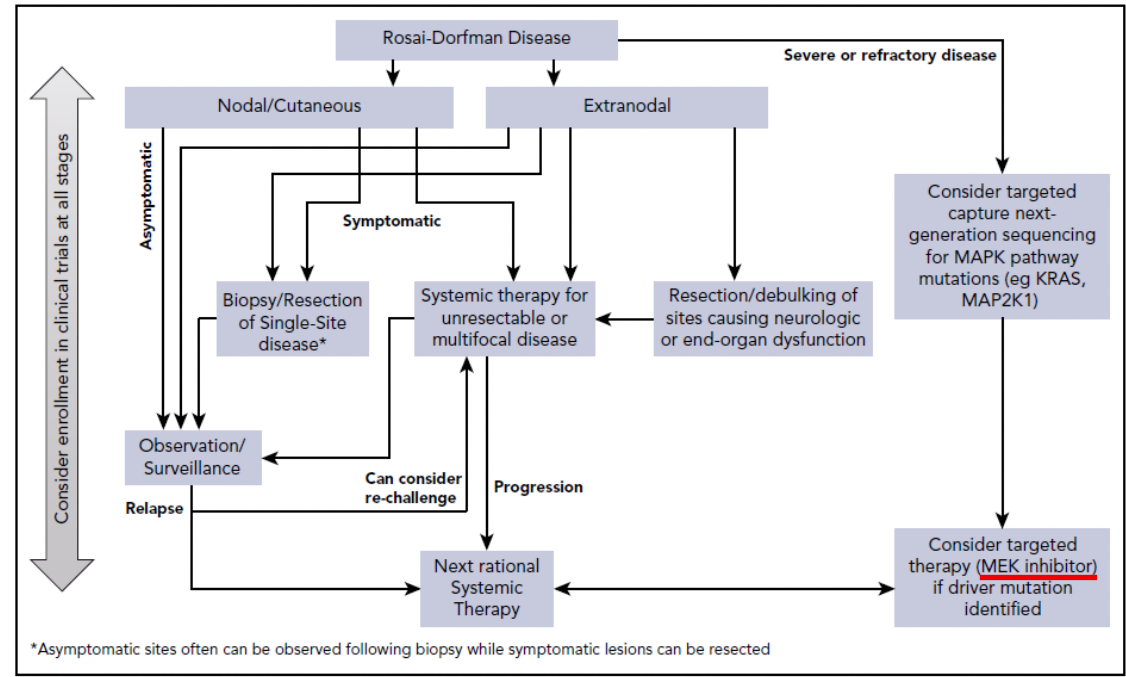


Figure 4. A proposed management algorithm for patients with RDD.

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) UpToDate: Langerhans cell histiocytosis

Management of relapsed or refractory (r-r) LCH should be individualized according to the timing of relapse, sites of disease, performance status, and previous treatment. Only case reports and small case series are available to guide the care of these patients; we encourage enrollment in a clinical trial, when available.

Adults – For adults who relapse after treatment with cytarabine or cladribine, we generally treat with a mutation-directed targeted agent or an alternative chemotherapy agent. The choice of therapy should be individualized based on patient and disease-specific factors.

Targeted agents:

Inhibitors of MEK and other mutations – There is less published information about the role of other targeted therapies for relapsed LCH. The MEK inhibitor, cobimetinib, was associated with responses in patients with or without the *BRAF* V600E mutation, but most patients required dose reduction for toxicity (eg, decreased cardiac ejection fraction, acneiform rash, diarrhea, retinopathy). Other reports include treatment of r-r LCH with vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib. The tyrosine kinase inhibitor, imatinib, was associated with responses in three adults (with skin, lung, bone, and/or central nervous system involvement), but not in others.

Targeted agents for genes other than *BRAF* V600E have been used for treatment of other histiocytic or hematologic malignancies, but their utility for LCH is unproven. Examples include crizotinib (*ALK* gene fusion), selipercatinib (*RET* gene fusion), pexidartinib (*CSF1R* mutation), and entrectinib (*NTRK* mutation).

MEK 阻害薬およびその他の変異に対する阻害薬について — 再発性 LCH に対する他の分子標的治療の役割に関しては、まだ十分な報告はない。MEK 阻害薬コビメチニブは、*BRAF* V600E 変異の有無にかかわらず患者に奏効を示したが、多くの患者で毒性（例：心臓駆出率低下、ざ瘡様皮疹、下痢、網膜症）のために減量が必要であった。その他の報告では、再発・難治性 LCH に対してベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、コビメチニブによる治療が含まれている。

2) UpToDate: Pulmonary Langerhans cell histiocytosis**Management**

All patients should be advised about smoking cessation and avoidance of smoke exposure. The optimal treatment regimen for patients with persistent and symptomatic disease has not been determined. Therapy is largely guided by expert opinion and extrapolation from experience in pediatric LCH.

Targeted agents:

Targeted therapy of MAPK pathway mutations — Identification of somatic mutations in the MAPK pathway, such as *BRAF* V600E and *MAPK2K1*, in patients with PLCH has led to the proposal of using targeted therapy with agents such as vemurafenib, dabrafenib, or trametinib. In case reports, these agents have led to clinical response in patients with refractory or relapsed LCH, but recurrent disease was reported after cessation of therapy.

MAPK 経路変異に対する分子標的治療 — PLCH 患者において、*BRAF* V600E や *MAPK2K1* といった MAPK 経路の体細胞変異が同定されたこ

とから、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブなどの薬剤を用いた分子標的治療が提案されている。症例報告では、これらの薬剤が再発または難治性 LCH 患者に臨床的奏効をもたらしたが、治療中止後には再発が報告されている。

3) UpToDate: Erdheim-Chester disease

Not all patients with ECD require treatment at the time of diagnosis.

Treatment is typically reserved for patients with symptoms or those with evidence of central nervous system (CNS) involvement or organ dysfunction, as discussed below.

Treatment in the context of a clinical trial is recommended, whenever possible.

Prior to treatment, the patient should be evaluated with history and physical examination, laboratory testing, and imaging, as described above.

Management

Targeted agents:

MEK inhibition — Inhibitors of the MAPK/extracellular signal regulated kinase (MEK) pathway are active in melanoma that is resistant to BRAF inhibitors and they hold promise for treatment of ECD with mutations of other signaling molecules (eg, NRAS, PIK3CA, or the RAS-PI3K-AKT signaling pathway).

We consider treatment with an MEK inhibitor a reasonable option for patients who have not responded to or progressed on BRAF inhibitors, have mutations that predict sensitivity to an MEK inhibitor, or have wild-type BRAF. There is no preferred MEK inhibitor, and few data are available regarding treatment of ECD with MEK inhibitors. Cobimetinib is approved by the FDA as a single agent for treatment of adults with histiocytic neoplasms. Trametinib has been approved by the FDA and EMA for treatment of melanoma, but it is not labeled for ECD.

The following studies reported treatment of ECD with MEK inhibitors:

● A study of 18 patients with histiocytic neoplasms (12 with ECD) reported that cobimetinib was effective independent of genotype (including mutations of *ARAF*, *BRAF*, *RAF1*, *NRAS*, *KRAS*, *MEK1*, and *MEK2*). The rate of OR, measured by positron emission tomography (PET), was 89 percent, with 72 percent CR and 17 percent PR. At one year, 100 percent of responses were ongoing and 94 percent remained progression-free.

● In a case report of relapsed ECD with an activating *KRAS* Q61H mutation, trametinib plus dabrafenib (BRAF inhibitor) resulted in an excellent response.

● Another case report demonstrated efficacy of cobimetinib in ECD with wild-type *BRAF*.

MEK 阻害 — MAPK/細胞外シグナル制御キナーゼ (MEK) 経路の阻害薬は、BRAF 阻害薬に耐性を示すメラノーマに有効であり、NRAS、PIK3CA、あるいは RAS-PI3K-AKT シグナル経路などの他のシグナル分子に変異を有する ECD の治療にも有望視されている。MEK 阻害薬による治療は、BRAF 阻害薬に反応しなかった、あるいは進行した患

者、MEK 阻害薬への感受性が予測される変異を有する患者、または *BRAF* 野生型の患者に対して合理的な選択肢と考えられる。特定の MEK 阻害薬が推奨されているわけではなく、ECD に対する MEK 阻害薬治療に関するデータは限られている。コビメチニブは、成人の組織球性腫瘍に対する単剤治療薬として FDA に承認されている。トラメチニブは FDA および EMA によりメラノーマ治療薬として承認されているが、ECD に対しては適応されていない。

4) UpToDate: Histiocytic sarcoma

Patients with multisystem involvement appear to have a more aggressive clinical course than those with unifocal disease. Given the rarity of this disease, there are no large prospective trials. Data regarding treatment are limited to small case series and single-case reports. For patients with multisystem involvement of HS, we suggest the use of combination chemotherapy. Surgical intervention is limited to diagnostic biopsies and the management of complications such as perforation, obstruction, or intractable bleeding. There is no clear role for adjuvant radiation therapy in this setting.

BRAF inhibitors have demonstrated efficacy in Langerhans cell histiocytosis (LCH) and Erdheim-Chester disease (ECD) harboring the *BRAF* V600E mutation; responses *BRAF* inhibitors have been reported in HS, but their activity in HS is not well documented. Inhibitors of *BRAF* or *MEK* (for *MAP2K1* pathway mutations) should not be given as first-line therapy in HS outside of a clinical trial.

The ideal chemotherapy regimen for relapsed or refractory HS is unknown, but regimens that contain non-cross resistant drugs are generally used. Patients with relapsed/refractory HS that harbors the *BRAF* V600E mutation after systemic therapy should be treated with vemurafenib or dabrafenib, preferably in the context of a clinical trial. We generally begin with vemurafenib 480 mg twice daily (rather than 960 mg twice daily used in other settings) and the dose can be adjusted based upon response and toxicity. Patients with mutations in the *MAP2K1* pathway may be sensitive to MEK inhibitors.

BRAF 阻害剤は *BRAF* V600E 遺伝子変異を有する LCH および ECD において有効性が証明されおり、HS においても *BRAF* 阻害薬に対する効果の症例報告があるが、HS に対する *BRAF* 阻害薬の効果は十分には証明されていない。*BRAF* 阻害薬または MEK 阻害薬 (*MAP2K1* 遺伝子変異など *BRAF* V600E 以外の MAPK 経路の遺伝子変異を有する場合) は、臨床試験以外では HS の一次治療として実施すべきではない。再発または難治性 HS に対する化学療法レジメンは不明であるが、交差耐性でない薬剤を含むレジメンが一般的に使用される。全身療法後の *BRAF*^{V600E} 変異を有する再発/難治性 HS 患者には *BRAF* 阻害薬 (ベムラフェニブまたはダブラフェニブ) を、できれば臨床試験の中で投与すべきである。我々は、通常、ベムラフェニブ 480mg を 1 日 2 回から開始し (他癌種では 960mg を 1 日 2 回使用しているが)、反応性と

毒性に応じて投与量を調節している。他の MAPK 経路の遺伝子変異を有する場合には、MEK 阻害薬に感受性がある可能性がある。

<日本における教科書等>

なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Histiocytic Neoplasms, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[30]

2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Histiocytic Neoplasms Version 2.2025

[LCH]

Adult Langerhans Cell Histiocytosis

• Regimens may be used in the first- or subsequent-line setting.

	Preferred	Other Recommended	Useful in Certain Circumstances
Multisystem or single-system lung LCH	<u>BRAF V600E-mutated disease</u> • Vemurafenib^{c,1,2} <u>MAP kinase pathway mutation, or no other detectable/actionable mutation, or testing not available</u> • Cobimetinib^{c,3} <u>Irrespective of mutation</u> • Cytarabine^{4,5} • Cladribine^{6,7}	<u>BRAF V600E-mutated disease</u> • Dabrafenib^{c,2,12} <u>MAP kinase pathway mutation, or no other detectable/actionable mutation, or testing not available</u> • Trametinib^{c,12-16} • Binimetinib^{c,d,12-16} • Selumetinib^{c,d,12-16} <u>Irrespective of mutation</u> • Methotrexate (oral)^{9,10} • Hydroxyurea¹¹ • Clofarabine¹⁷ • Vinblastine/prednisone⁴ • Methotrexate + cytarabine¹⁸	• Crizotinib for ALK fusion²¹ • Plexidartinib for CSF1R mutation²¹ • Larotrectinib for NTRK gene fusion^{22,23} • Entrectinib for NTRK gene fusion^{22,24} • Repotrectinib for NTRK gene fusion²⁵ • Sirolimus or everolimus for PIK3CA mutation^{26,27} • Selpercatinib for RET fusion²¹ <u>Relapsed/Refractory</u> • Allogeneic hematopoietic cell transplant (for highly select patients)^{28,29}
Bone disease only	• Bisphosphonates ▶ Zoledronic acid⁸ ▶ Pamidronate⁸	• None	Multifocal single-system bone disease not responsive to bisphosphonate • See preferred, other recommended, and useful in certain circumstances options above for multisystem disease
• Single-system multifocal skin disease (including mucosa)	• Methotrexate (oral)^{9,10} • Hydroxyurea¹¹	• Lenalidomide¹⁹ • Thalidomide²⁰	• None

Adult Langerhans Cell Histiocytosis

• Regimens may be used in the first- or subsequent-line setting.

	Preferred	Other Recommended	Useful in Certain Circumstances
CNS lesions	<u>BRAF V600E-mutated disease</u> • Vemurafenib^{c,1,2} <u>MAP kinase pathway mutation, or no other detectable/actionable mutation, or testing not available</u> • Cobimetinib^{c,3} <u>Irrespective of mutation</u> • Cytarabine^{6,4} • Cladribine^{6,7}	<u>BRAF V600E-mutated disease</u> • Dabrafenib^{c,2,12} <u>MAP kinase pathway mutation, or no other detectable/actionable mutation, or testing not available</u> • Trametinib^{c,12-16} • Binimetinib^{c,d,12-16} • Selumetinib^{c,d,12-16} <u>Irrespective of mutation</u> • High-dose methotrexate³⁰ • Methotrexate + cytarabine¹⁸	• Crizotinib for ALK fusion²¹ • Plexidartinib for CSF1R mutation²¹ • Larotrectinib for NTRK gene fusion^{22,23} • Entrectinib for NTRK gene fusion^{22,24} • Repotrectinib for NTRK gene fusion²⁵ • Sirolimus or everolimus for PIK3CA mutation^{26,27} • Selpercatinib for RET fusion²¹

[ECD]

Erdheim-Chester Disease

• Regimens may be used in the first- or subsequent-line setting.

Preferred	Other Recommended	Useful in Certain Circumstances
<u>BRAF V600E-mutated disease</u> • Vemurafenib ^{c,1,38} <u>MAP kinase pathway mutation, or no other detectable/actionable mutation, or testing not available</u> • Cobimetinib ^{c,39}	<u>BRAF V600E-mutated disease</u> • Dabrafenib ^{c,39,40} <u>MAP kinase pathway mutation, or no other detectable/actionable mutation, or testing not available</u> • Trametinib ^{c,14,41} <u>Irrespective of mutation</u> • Cladribine ⁴² • Pegylated interferon alpha-2a and alpha-2b ^{9,43} • Sirolimus + prednisone ⁴⁴ • Methotrexate (oral) ⁴⁵ • Anakinra ^{c,46,47}	• Crizotinib for ALK fusion ²¹ • Alectinib for ALK fusion ⁴⁸ • Brigatinib for ALK fusion ⁴⁸ • Ceritinib for ALK fusion ⁴⁸ • Lorlatinib for ALK fusion ⁴⁸ • Plexidartinib for CSF1R mutation ^{21,49} • Larotrectinib for NTRK gene fusion ^{22,23} • Entrectinib for NTRK gene fusion ^{22,24} • Repotrectinib for NTRK gene fusion ²⁵ • Sirolimus or everolimus for PIK3CA mutation ^{26,27} • Selpercatinib for RET fusion ²¹

[RDD]

Rosai-Dorfman Disease

• Regimens may be used in the first- or subsequent-line setting.

Preferred	Other Recommended	Useful in Certain Circumstances
<u>MAP kinase pathway mutation, or no other detectable/actionable mutation, or testing not available</u> • Cobimetinib ^{c,50,51} <u>Irrespective of mutation</u> • Cladribine ⁵² • Cytarabine ⁵³ • Methotrexate (oral) ^{54,55} • Prednisone or other corticosteroid ⁵²	<u>MAP kinase pathway mutation, or no other detectable/actionable mutation, or testing not available</u> • Trametinib ^{c,14} <u>Irrespective of mutation</u> • Vinblastine + prednisone ⁵⁶ • Methotrexate (IV or SC) ^{57,58} • Lenalidomide ⁵⁹⁻⁶¹	• Crizotinib for ALK fusion ²¹ • Plexidartinib for CSF1R mutation ²¹ • Larotrectinib for NTRK gene fusion ^{22,23} • Entrectinib for NTRK gene fusion ^{22,24} • Repotrectinib for NTRK gene fusion ²⁵ • Everolimus for PIK3CA mutation ^{26,27} • Selpercatinib for RET fusion ²¹ • Sirolimus (for those associated with ALPS and/or PIK3CA mutation) ^{26,27,62} <u>Irrespective of mutation</u> • Rituximab ^h (for IgG4-related, nodal and immune-cytopenia diseases) ⁶³ • Thalidomide (for cutaneous involvement only) ⁶⁴

Targeted Therapies

Prior to 2012, there were relatively few effective treatment options for histiocytic neoplasms. The discovery of *BRAF* V600E and other gene mutations resulting in overactive MAPK pathway in histiocytic neoplasms led to a promising avenue of targeted therapies for patients with these rare cancers. The phase II VE-BASKET study evaluated the efficacy of BRAF inhibitor vemurafenib. The final efficacy and safety analysis included 26 adults with BRAF V600E-mutated LCH or ECD (85% ECD) and showed an ORR of 61.5% (95% CI, 40.6%–79.8%). Two-year PFS and OS rates were 86% (95% CI, 72%–100%) and 96% (95% CI, 87%–100%), respectively. Median PFS and OS were not reached. A metabolic response as measured with FDG-PET/CT was achieved in all of the patients who were evaluated (n = 15; 80% CR, 20% PR). The most common grade 3 to 4 adverse events were hypertension (27%), maculopapular rash (23%), increased lipase (15%), arthralgia (12%), hyperkeratosis (8%), and actinic keratosis (8%). All patients required dose reduction due to toxicities.

There is also evidence supporting the use of MEK inhibitors for treatment of histiocytic neoplasms. The MEK inhibitor cobimetinib was evaluated in a phase II trial including 18 adult patients diagnosed with a histiocytic neoplasm (67% ECD, 11% LCH, 11% RDD, and 11% mixed histiocytosis). The ORR was 89% (one-sided 90% CI, 73%–100%), with a CR having been observed in 72% of patients. Median duration of response (DOR) and PFS were not reached after a median follow-up of 11.9

months. The most common adverse events that led to a dose reduction were ejection fraction decrease (27.8%), rash (11.1%), and diarrhea (11.1%). Though a mutation in the MAPK pathway was detected in 83% of patients, the efficacy of cobimetinib was not limited to these patients, indicating that cobimetinib can be used in any patient with a histiocytic disorder for whom systemic therapy is indicated.

Cobimetinib was evaluated in a study of 16 patients with RDD, the largest reported series of patients with RDD to date, 50% of whom had either detectable *KRAS* or *MEK* somatic alterations. Positive outcomes were observed with cobimetinib in this cohort, most notably in those with demonstrated *KRAS*- or *MEK*-variant RDD. Patients with genetic alterations in *KRAS* or *MEK* had a significantly enhanced ORR (88% vs. 38%) and PFS at 1 year (100% vs. 29%) as well as deeper responses (71% complete responses vs. 0%) compared to those without these alterations[31].

組織球性腫瘍の治療において、MEK 阻害薬の使用を支持するエビデンスも存在します。MEK 阻害薬コビメチニブは、組織球性腫瘍と診断された成人患者 18 例（ECD 67%、LCH 11%、RDD 11%、混合型組織球症 11%）を対象とした第 II 相試験で評価されました。全奏効率（ORR）は 89%（片側 90%信頼区間 73%～100%）であり、完全奏効（CR）は 72%の患者に認められました。追跡期間中央値 11.9 か月時点では、奏効持続期間（DOR）および無増悪生存期間（PFS）の中央値には到達していません。減量を要した主な有害事象は、心臓駆出率低下（27.8%）、皮疹（11.1%）、下痢（11.1%）でした。MAPK 経路の変異は患者の 83%に検出されましたが、コビメチニブの有効性はこれらの患者に限定されず、全ての組織球性腫瘍患者において全身療法が適応される場合に使用可能であることが示されています。

コビメチニブは RDD 患者 16 例を対象とした研究で評価された。これまで報告された中で最大規模の RDD 患者シリーズであり、そのうち 50%は *KRAS* または *MEK* の体細胞変異が検出されました。このコホートではコビメチニブによる良好な治療成績が認められ、特に *KRAS* または *MEK* 変異を有する RDD 患者で顕著であった。*KRAS* または *MEK* に遺伝子変異を有する患者は、変異を有さない患者と比較して、奏効率（ORR）が有意に高く（88% vs. 38%）、1 年時点の無増悪生存率（PFS）も高く（100% vs. 29%）、さらに完全奏効率も深い反応を示した（71% vs. 0%）。

3) Erdheim-Chester disease global alliance[32]

エルドハイム・チェスター病グローバルアライアンスは 2008 年に設立された。世界中の医療専門家が集まり 2013 年に第一回 ECD シンポジウムが開催され、得られたコンセンサスをまとめたものが①2014 年のガイドライン^[19]である。その後、2017 年、2019 年のシンポジウムで改訂されたものが②2020 年のガイドライン^[20]である。

<Targeted Therapies>

These are the newest and generally most promising treatments available for

ECD. They typically halt the progression of ECD in most organs, although brain involvement must be watched very carefully. For some patients, it can be difficult for targeted treatments to cross the blood/brain barrier, reducing their effectiveness in halting ECD progression in the brain. Targeted treatments are expensive and may be challenging to obtain in some parts of the world.

Targeted treatments in ECD block the constitutive activation MAP kinases pathway cascade, addressing the various MAPK pathway mutations present in patients with ECD. The choice of targeted agent is often directed by the mutations present in the ECD tissue based on genetic testing.

- ***BRAF* V600E Positive ECD**

Approximately 50% of patients will test positive for the *BRAF* V600E mutation. Treatment options for these patients typically include a *BRAF* inhibitor, a MEK inhibitor, or a combination of both (in rare cases). Commonly used *BRAF* inhibitors include vemurafenib, dabrafenib, and encorafenib. Commonly used MEK inhibitors include cobimetinib, trametinib, binimetinib, or selumetinib. In the USA, vemurafenib and cobimetinib are FDA-approved treatments for ECD.

- ***BRAF* V600E negative ECD**

Most patients who test negative for the *BRAF* V600E mutation will have a different mutation in what is called the MAPK pathway (also known as the Ras-Raf-MEK-ERK pathway). This pathway is a chain of proteins in the cell that communicates a signal from a receptor on the cell's surface to the DNA in the cell's nucleus. These signals control the cells' proliferation, differentiation, development, inflammatory responses, and programmed cell death. MEK inhibitors are typically considered for all patients who do not test positive for *BRAF* V600E, including those patients where no mutation is found with any sequencing. Commonly used MEK inhibitors include cobimetinib, trametinib, binimetinib, or selumetinib. In the USA, cobimetinib is an FDA-approved treatment for ECD.

- **Rare Instances of a Rare Disease**

Very infrequently, ECD patients may have other genetic abnormalities and do not respond to MEK inhibitors. Currently, the following mutations have been discovered in a very small percentage of ECD patients with limited reporting of the listed corresponding treatment.

Discovered Mutation in the ECD Lesion
ALK fusion
CSF1R mutation
NTRK gene fusion
NTRK gene fusion
PIK3CA mutation
RET fusion

- **Other Targeted Treatments**

Prior to understanding the genetic mutations seen in ECD, other targeted treatments were used, but without the dramatic good results often seen in the above treatments. Some earlier targeted treatments used for ECD included imatinib (tyrosine inhibitor) and sorafenib (kinase inhibitor).

- **Dosage of Targeted Treatments**

It should be noted that most ECD patients can often only tolerate a low dosage of targeted treatment drugs. For this reason, the administered dosage prescribed for ECD patients is usually lower than that used in the treatment of other diseases. Currently, although these treatments must often be continued indefinitely, further dosage reductions are often possible once a patient's disease is fully stabilized on treatment. Patients should always discuss with their doctor any proposed change in their treatment dosage before making a change.

- **Treatment Form**

In most cases, all the targeted treatments are administered in pill form, once or twice daily.

- **Side Effects**

The side effects of targeted treatments must be managed through a partnership between the patient and their medical team. Patients should always ask their medical team about possible side effects whenever beginning any treatment. The common side effects of BRAF inhibitors include rash, joint pains, and sun sensitivity of the skin. The common side effects of MEK inhibitors include rash, diarrhea, and swelling of the legs. Rare side effects of BRAF inhibitors include skin cancers or heart rhythm problems, and those of MEK inhibitors include vision disturbances and heart failure.

- **Treatment Cost**

The cost of targeted treatment can sometimes be very high. In some countries, insurance and government payers will cover much of the cost of treatment. In some locations, there may be organizations that can help with the residual cost of treatment, depending on patient income. Yet, in other locations, access to targeted treatments is extremely limited. Patients should speak to their medical team about the costs of these treatments and discuss payment options. The ECDGA is available to work with patients and their medical teams to help search out payment options where possible.

3) その他

United States

- The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for The Diagnosis and Evaluation of Adult Patients With Histiocytic Neoplasms: Erdheim-Chester Disease, Langerhans Cell Histiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease (2019)^[33]

Europe

- Euro-Histio-Net (EHN): Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18

years (2013)^[34]

- European Society of Cardiology (ESC)/European Respiratory (ERS):
- Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2022)^[35]

<日本におけるガイドライン等>

なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

国内学会発表 2 報告あり

1) 藤田純美子、佐藤亜紀、工藤耕、神保光児、福山朋房、川俣豊隆、小川弥穂、遊佐希、清水英悟、横山和明、井元清哉、南谷泰仁、急性リンパ性白血病（ALL）に続発した組織球肉腫で *NRAS* 変異を認めた一例、第 18 回日本血液学会関東甲信越地方会、2023/3/11、国内、口演、東京、日本^[36]

概要：B-ALL 発症 1 年後に組織球肉腫を発症、組織球肉腫に対して 4 次治療までの化学療法を実施するも病勢進行を認めたため、未承認・適応外審査委員会の承認を取得後にやむを得ず MEK 阻害薬（trametinib 2mg/日）を使用し、大きな有害事象なく部分奏効を認め、2 カ月治療を行った後に同種造血幹細胞移植を実施した。

2) 佐藤亜紀. MEK 阻害薬単剤療法を実施した *BRAF*V600E 遺伝子変異陰性のランゲルハンス細胞組織球症（LCH）とエルドハイム・チェスター病（ECD）の合併症例. 2026 年日本組織球性腫瘍研究会学術集会.

2026/3/15. 口演. online.^[37]

概要：当初、皮膚の広範なランゲルハンス細胞組織球症と診断されており、光線療法無効のため化学療法の実施が予定されていた。しかし、急速な右胸水貯留を認め、胸水中からエルドハイム・チェスター病細胞が検出されたため、未承認・適応外審査委員会の承認を取得後に 1 次治療としてシタラビン/ステロイド治療を、2 次治療としてクラドリビンを実施するもいずれも胸水増加を認め 2 カ月で 8 回の 1L の胸水穿刺廃液を要し、低酸素血症が持続し重篤な状態となった。*GNB1* 遺伝子変異や胸水細胞の ERK リン酸化を認めたため、MAPK 経路の異常活性が関連していると考え、救命のためやむを得ず MEK 阻害薬（trametinib 0.5mg/日 隔日内服）を実施した。本症例は骨髓異形成症候群も合併しているため、もともと血小板低値（PLT8 万/ μ l）を認めていたことから trametinib 0.5mg/日 連日内服と少量より開始したが、それでも血小板数 5 万/ μ l となるため、隔日内服としている。しかし、少量の MEK 阻害薬でも胸水減少効果を認め、現在は酸素

投与を要さず外来通院が可能な状態となり、血小板数も 8 万/ μ l で安定しており、MEK 阻害薬による有害事象無く経過している。

※いずれも未承認薬・適応外薬使用の際には東京大学医科学研究所の未承認・適応外審査委員会の承認を受け、患者と家族へ副作用に関して十分な説明を行い、患者同意を得た上で実施している。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

BRAF V600E 変異陰性の成人組織球性悪性腫瘍

<要望用法・用量について>

成人：トラメチニブとしてメキニスト錠 1 回 2mg を 1 日 1 回空腹時に連日経口投与する。

<臨床的位置づけについて>

近年の海外のガイドラインや総説で推奨されているように、成人組織球系腫瘍において **BRAFV600E** 変異以外の MAP キナーゼ経路の変異がある場合、変異が検出されない場合、あるいは検査が利用できない場合の何れかの場合にトラメチニブの適応になる。

<要望の妥当性>

日本では、**BRAFV600E** 変異陽性の組織球症に対してのみ BRAF 阻害薬+MEK 阻害薬併用療法が承認されている一方、残り半数の **BRAF** 変異陰性例や遺伝子変異検査が困難な症例に対する MEK 阻害薬単剤治療は依然として適応外である。組織球症では腫瘍含有率が数%と低く、遺伝子変異が検出されない症例も多いことや、大部分の組織球症で MEK 経路活性化を認めることが知られており、**BRAFV600E** 遺伝子変異が陰性であっても MEK 阻害薬が有効であると考えられる。さらに、NCCN ガイドラインでは **BRAF** 変異陰性例や遺伝子検査未実施例に対しても MEK 阻害薬単剤療法が推奨されており、本邦での適応拡大の要望は国際標準に合致した妥当なものである。

実際、国内でも化学療法抵抗性の組織球症において MEK 阻害薬単剤 (trametinib) が奏効した症例報告もあり、治療選択肢の拡充は臨床的必要性が高いと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 日本血液学会疾患登録でも対象者は年間約 10 例程度ほどの希少疾患のため本邦でのトラメチニブの前向き臨床試験の実施が極めて困難と思われる。米国での成人組織球系腫瘍に対するコビメチニブの承認が得られて

いる状況から、日本における公知申請による承認が望ましい。日本ではコビメチニブが流通しておらず、*BRAF* 変異陽性組織球症に対してダブラフェニブとトラメチニブが使用出来る状況から、*MEK* 阻害薬としてトラメチニブの使用が可能となることがより望ましい。2025 年に「がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌」に対して海外大規模第三相試験の結果^[38]からトラメチニブ単剤治療の公知申請が許可された^[39, 40]。癌腫は異なるが成人におけるトラメチニブ単剤治療の安全性はその第三相試験で担保されている。組織球症に対する海外のコビメチニブとトラメチニブのそれぞれ第二相試験と後方視的観察研究により効果は報告されている。日本でトラメチニブ単剤治療が行えるようになった場合、市販後の効果と安全性、至適用量の検証に関する全例調査は必要と考える。

米国添付文書ではコンパニオン診断による診断の要求はされていない。組織球系腫瘍のほとんどの症例が *MAP* キナーゼ経路の遺伝子変異に起因するとされており、その約半数が *BRAF* V600E 遺伝子変異が陽性と報告されている。そのため、*BRAF* V600E 遺伝子変異のコンパニオン診断を実施し、*BRAF* V600E 遺伝子変異が検出されなかった場合はトラメチニブの適応症例と米国では判断されている。

5. 備考

＜その他＞

組織球系腫瘍に対する分子標的治療薬の早期承認とドラッグラグ解消

【背景】

2023 年 11 月より、本邦においても *BRAF* V600E 遺伝子変異を有する組織球系腫瘍 に対して、*BRAF* 阻害薬（ダブラフェニブ）と *MEK* 阻害薬（トラメチニブ）の併用療法が実施可能となりました。特に重症の *BRAF* V600E 遺伝子変異陽性の Erdheim-Chester 病（ECD）症例において、大きな治療効果が得られています。

我々が実施している前向き観察研究において、ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法を受けた 23 症例のうち 2 例は有害事象により治療中止となりましたが、その他の症例は生存しており、病勢進行は認めていません。

【現状の課題】

一方で、残り半数の *BRAF* V600E 遺伝子変異を有さない組織球系腫瘍症例 に対しては、米国では *MEK* 阻害薬（コビメチニブ）が使用可能であるにもかかわらず、日本では未承認のため治療選択肢がなく、命を落とす症例が存在しています。

【要望】

以上の現状を踏まえ、我々は以下を強く要望いたします。

1. *MEK* 阻害薬（トラメチニブ）を含む分子標的治療薬の早期承認
- ・ *BRAF* V600E 遺伝子変異陰性の組織球系腫瘍患者に対する治療選択肢

の拡充。

2. ドラッグラグの解消

- ・ 海外で既に有効性が示されている治療薬を速やかに本邦でも使用可能とし、患者の命を守る体制を整備すること。

分子標的治療薬は、組織球系腫瘍の患者にとって生命予後を大きく改善する可能性を持っています。重症患者が国際的な治療水準から取り残されることのないよう、迅速な対応を切に願います。

6. 参考文献一覧

1. トラメチニブ, メキニスト錠 0.5 mg、メキニスト錠 2 mg、メキニスト小児用ドライシロップ 4.7 mg. 2026 年 2 月改訂 (第 8 版、効能変更、用法及び用量変更), ノバルティスファーマ株式会社.
2. Sato, A., et al., Clinical and prognostic features of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Cancer Sci*, 2023. **114**(9): p. 3687-3697.
3. Veyssier-Belot, C., et al., Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine (Baltimore)*, 1996. **75**(3): p. 157-69.
4. Cohen-Aubart, F., et al., Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: Results from a 165-patient cohort. *Am J Hematol*, 2018. **93**(5): p. E114-E117.
5. Hervier, B., et al., Treatment of Erdheim-Chester disease with long-term high-dose interferon- α . *Semin Arthritis Rheum*, 2012. **41**(6): p. 907-13.
6. Diamond, E.L., et al., Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. *Nature*, 2019. **567**(7749): p. 521-524.
7. Toya, T., et al., Prognostic factors of Erdheim-Chester disease: a nationwide survey in Japan. *Haematologica*, 2018. **103**(11): p. 1815-1824.
8. Abala, O., et al., Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood*, 2018. **131**(26): p. 2877-2890.
9. Kommalapati, A., et al., Histiocytic sarcoma: a population-based analysis of incidence, demographic disparities, and long-term outcomes. *Blood*, 2018. **131**(2): p. 265-268.
10. Howard, J.E., et al., Langerhans cell sarcoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev*, 2015. **41**(4): p. 320-31.
11. Hutter, C. and M. Minkov, Insights into the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: the development of targeted therapies. *Immunotargets Ther*, 2016. **5**: p. 81-91.
12. Durham, B.H., E.L. Diamond, and O. Abdel-Wahab, Histiocytic neoplasms in

- the era of personalized genomic medicine. *Curr Opin Hematol*, 2016. **23**(4): p. 416-25.
13. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, MEKINIST (trametinib) tablet for oral use. Mar, 2023, Novartis Pharmaceuticals Corporation.
 14. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, C.c.t.f.o.u. 05/2023, Genentech USA.
 15. MEKINIST, E., SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, MEKINIST (trametinib) tablet for oral use, Europe. Nov, 2025, Novartis Pharmaceuticals Corporation.
 16. MEKINIST, H., HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, MEKINIST (trametinib) tablet for oral use, Canada. Nov, 2025, Novartis Pharmaceuticals Canada.
 17. MEKINIST, T., HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, MEKINIST (trametinib) tablet for oral use, Australia. Oct, 2025, Novartis Pharmaceuticals Australia.
 18. Histiocytic Neoplasms, Version 1.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. March 1, 2021 [cited 2021 August 1]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/histiocytic_neoplasms.pd.
 19. Diamond, E.L., et al., Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood*, 2014. **124**(4): p. 483-492.
 20. Goyal, G., et al., Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood*, 2020. **135**(22): p. 1929-1945.
 21. Ruan, G.R.J., et al., Low-dose vemurafenib monotherapy in BRAF(V600E)-mutated Erdheim-Chester disease. *Leukemia & Lymphoma*, 2020. **61**(11): p. 2733-2737.
 22. ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES: HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES. European Society for Medical Oncology. [cited 2021 August 2]; Available from: <https://www.esmo.org/guidelines>.
 23. Donadieu, J., et al., Long-term MAPK inhibition of childhood refractory-Langerhans cell histiocytosis: an observational study on 288 patients. *Blood Adv*, 2026.
 24. Aaroe, A., et al., Successful treatment of non-Langerhans cell histiocytosis with the MEK inhibitor trametinib: a multicenter analysis. *Blood Adv*, 2023. **7**(15): p. 3984-3992.

25. Cournoyer, E., et al., Dabrafenib and trametinib in Langerhans cell histiocytosis and other histiocytic disorders. *Haematologica*, 2024. **109**(4): p. 1137-1148.
26. Infante, J.R., et al., Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(8): p. 773-81.
27. Goyal, G., et al., International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood*, 2022. **139**(17): p. 2601-2621.
28. Haroche, J., F. Cohen-Aubart, and Z. Amoura, Erdheim-Chester disease. *Blood*, 2020. **135**(16): p. 1311-1318.
29. Vaglio, A. and E.L. Diamond, Erdheim-Chester disease: the "targeted" revolution. *Blood*, 2017. **130**(11): p. 1282-1284.
30. Go, R.S., et al., Histiocytic Neoplasms, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021. **19**(11): p. 1277-1303.
31. Abeykoon, J.P., et al., Outcomes After Treatment With Cobimetinib in Patients With Rosai-Dorfman Disease Based on KRAS and MEK Alteration Status. *JAMA Oncol*, 2022. **8**(12): p. 1816-1820.
32. How is Erdheim-Chester disease treated? Erdheim-Chester disease global alliance. July 19, 2021 [cited 2021 August 2]; Available from: <https://erdheim-chester.org/treatments/>.
33. Goyal, G., et al., The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group Consensus Statement for the Diagnosis and Evaluation of Adult Patients With Histiocytic Neoplasms: Erdheim-Chester Disease, Langerhans Cell Histiocytosis, and Rosai-Dorfman Disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 2019. **94**(10): p. 2054-2071.
34. Haupt, R., et al., Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. **60**(2): p. 175-84.
35. Humbert, M., et al., [2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2023. **24**(4 Suppl 1): p. e1-e116.
36. 藤田純美子、佐藤亜紀、工藤耕、神保光児、福山朋房、川俣豊隆、小川弥穂、遊佐希、清水英悟、横山和明、井元清哉、南谷泰仁、急性リンパ性白血病（ALL）に続発した組織球肉腫で NRAS 変異を認めた一例. 第 18 回日本血液学会関東甲信越地方会, 2023. **64**(4): p. 308.

37. 佐藤亜紀, MEK 阻害薬単剤療法を実施した *BRAF*V600E 遺伝子変異陰性のランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) とエルドハイム・チェスター病 (ECD) の合併症例, in 2026 年日本組織球性腫瘍研究会学術集会. 2026: On line.
38. Gershenson, D.M., et al., Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet*, 2022. **399**(10324): p. 541-553.
39. 公知申請への該当性に関わる報告書, 医.適., 要望番号;IV-179:トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 再発した低異型度漿液性卵巣癌または腹膜癌.
40. 厚生労働省保険局医療課長, 公知申請に係る事前評価が終了した医薬品の保険上の取扱いについて トラメチニブ がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌.