

適正使用ガイド

BRAF遺伝子変異を有する
根治切除不能な悪性黒色腫

がん化学療法後に増悪した**BRAF**遺伝子変異を有する
治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤/**BRAF**阻害剤



劇薬、処方箋医薬品^注 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

特に注意を要する副作用

- 皮膚悪性腫瘍
- 眼障害
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群
- 腫瘍崩壊症候群

薬価基準収載

抗悪性腫瘍剤/**MEK**阻害剤



劇薬、処方箋医薬品^注 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

特に注意を要する副作用

- 眼障害
- 心機能障害
- 肝機能障害
- 横紋筋融解症
- 高血圧
- 出血
- 腫瘍崩壊症候群

1.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、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本資材は適正使用及び患者の安全確保を目的として、ビラフトビカプセル50mg、75mg(以下、ビラフトビ)とメクトビ錠15mg(以下、メクトビ)の対象患者の選択、投与方法、投与期間中の注意事項、注意すべき副作用とその対策について解説しました。

ビラフトビはヒト変異型BRAF(V600E)のキナーゼ活性を阻害し、BRAF V600遺伝子変異を有するヒト悪性黒色腫細胞及びヒト結腸・直腸癌(CRC)細胞においてMEK及びERKのリン酸化を阻害することで増殖抑制作用を発揮するBRAF阻害剤です。一方、メクトビはヒトMEK(MEK1及びMEK2)の活性化及びキナーゼ活性を阻害し、BRAF V600遺伝子変異を有するヒト悪性黒色腫細胞及びヒトCRC細胞においてERKのリン酸化を阻害することで増殖抑制作用を発揮するMEK阻害剤です。

ビラフトビ・メクトビ併用療法については、米国で「BRAF V600EもしくはV600K遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能又は効果として2018年6月に、欧州では「BRAF V600遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能又は効果として2018年9月に承認されました。また、ビラフトビ・セツキシマブ併用療法については、2020年4月に米国で、同年6月に欧州で「BRAF V600E遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能又は効果として追加承認されました。

ビラフトビ・メクトビ併用療法では、これまでに実施された臨床試験において重大な副作用が報告されています。日本国内におけるビラフトビ・メクトビ併用療法の使用経験が限られているため、本資材でご紹介する情報に基づいて適切に使用いただき、患者の安全性確保の一助としてお役立てください。

なお、治療開始前には、患者又はその家族に対してビラフトビ・メクトビ併用療法の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与してください。

ビラフトビ及びメクトビの使用に際しては、最新の電子添文及び本資材を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

1. 投与に際して	3
1. 投与に際しての注意事項	3
2. 投与期間中の注意事項(休薬、減量、中止基準及び用量調節の目安)	5
2. 注意すべき副作用とその対策	7
主な副作用とその対策ー特に注意を要する副作用	7
1. 皮膚悪性腫瘍	7
2. 手掌・足底発赤知覚不全症候群	10
3. 眼障害	13
4. 心機能障害	17
5. 肝機能障害	20
6. 横紋筋融解症	24
7. 高血圧	27
8. 出血	30
9. 腫瘍崩壊症候群	33
3. 副作用	35
悪性黒色腫：国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)	
いずれかの群で5%以上に発現した副作用	35
結腸・直腸癌：国際共同第Ⅲ相試験(ARRAY-818-302試験)	
いずれかの群で5%以上に発現した副作用	38
4. Q&A	40
5. 参考資料	41
悪性黒色腫：国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)	
1. 臨床試験成績	41
参考情報：ビラフトビ単独投与時の用量制限毒性	43
2. 検査スケジュール	44
3. 患者の選択基準及び除外基準	45
結腸・直腸癌：国際共同第Ⅲ相試験(ARRAY-818-302試験)	
1. 臨床試験成績	46
2. 検査スケジュール	53
3. 患者の選択基準及び除外基準	54

1. 投与に際して

1 投与に際しての注意事項

● 効能又は効果

ビラフトビ、メクトビ	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
	がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

(ビラフトビ、メクトビ電子添文「4.効能又は効果」参照)

● 効能又は効果に関連する注意

<効能共通>

- 5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 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。
- 5.3 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。

<がん化学療法後に増悪した*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌>

- 5.4 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

(ビラフトビ、メクトビ電子添文「5.効能又は効果に関連する注意」参照)

● 用法及び用量

	ビラフトビ	メクトビ
悪性黒色腫*1	ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回45mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
結腸・直腸癌*2	セツキシマブ(遺伝子組換え)との併用、又はビニメチニブ及びセツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして300mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	エンコラフェニブ及びセツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回45mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(ビラフトビ、メクトビ電子添文「6.用法及び用量」参照)

*1：*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

*2：がん化学療法後に増悪した*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

● 用法及び用量に関連する注意

	ビラフトビ	メクトビ
悪性黒色腫*1	<p>7.1 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。</p> <p>7.2 本剤単独投与時の忍容性を検討した臨床試験では、1日1回450mg投与は本剤の最大耐用量を上回る可能性が示唆されている。ビニメチニブを休薬又は中止した場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。[17.1.1参照]</p>	<p>7.1 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。</p> <p>7.2 エンコラフェニブを休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。</p>
結腸・直腸癌*2	<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。</p> <p>7.4 ビニメチニブ及びセツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、ビニメチニブ及びセツキシマブ(遺伝子組換え)の両剤を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。</p> <p>7.5 セツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、セツキシマブ(遺伝子組換え)を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。</p> <p>7.6 併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択に際しては、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビニメチニブの併用の必要性を判断すること。</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。</p> <p>7.4 エンコラフェニブを休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。</p>

(ビラフトビ、メクトビ電子添文「7.用法及び用量に関連する注意」参照)

*1：BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

*2：がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

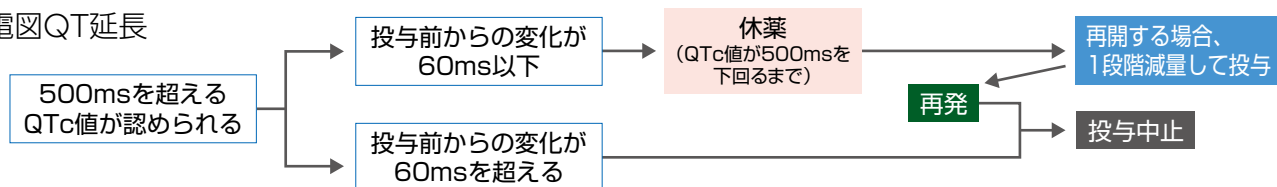
2 投与期間中の注意事項(休薬、減量、中止基準及び用量調節の目安)

ビラフトビ

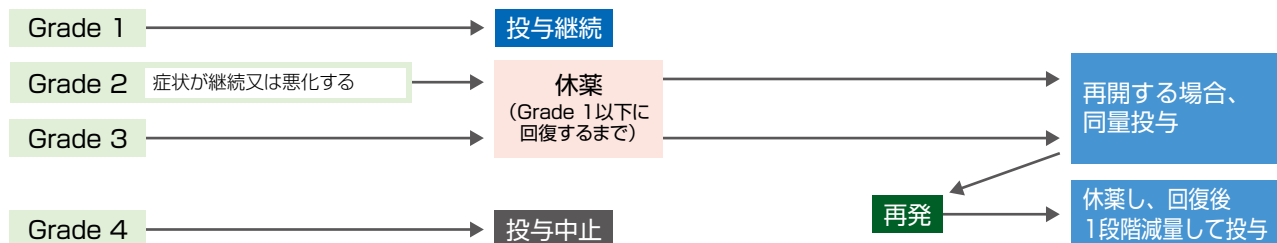
● 副作用発現時の用量調節基準

- 眼障害 …………… p.16参照(3. 眼障害の「副作用発現時の用量調節基準」)
- AST増加、ALT増加 …………… p.22参照(5. 肝機能障害の「副作用発現時の用量調節基準」)
- 血清CK上昇 …………… p.26参照(6. 横紋筋融解症の「副作用発現時の用量調節基準」)
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群 …………… p.12参照(2. 手掌・足底発赤知覚不全症候群の「副作用発現時の用量調節基準」)

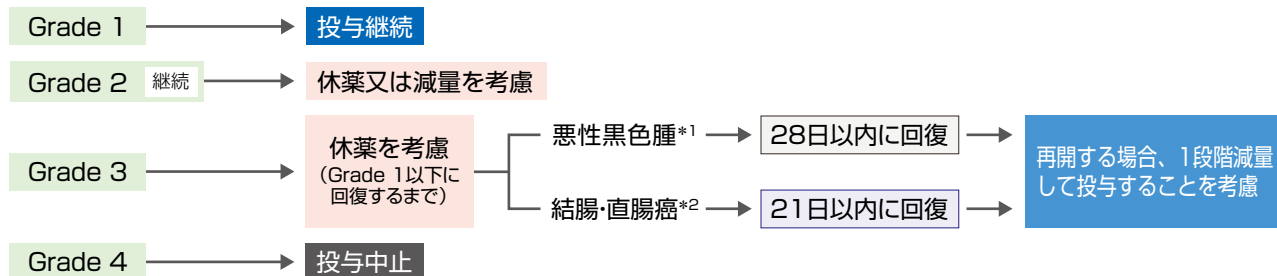
心電図QT延長



皮膚炎



上記以外の副作用^{注)}



Grade は CTCAE v4.0-JCOG に準じる。

注) 電子添文上の「副作用発現時の用量調節基準」における「上記以外の副作用」である。

● 減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル*3	ビラフトビ	
	悪性黒色腫*1 投与量	結腸・直腸癌*2 投与量
通常投与量	450mg 1日1回	300mg 1日1回
1段階減量	300mg 1日1回	225mg 1日1回
2段階減量	200mg 1日1回	150mg 1日1回
3段階減量	投与中止	投与中止

*1 : BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

*2 : がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

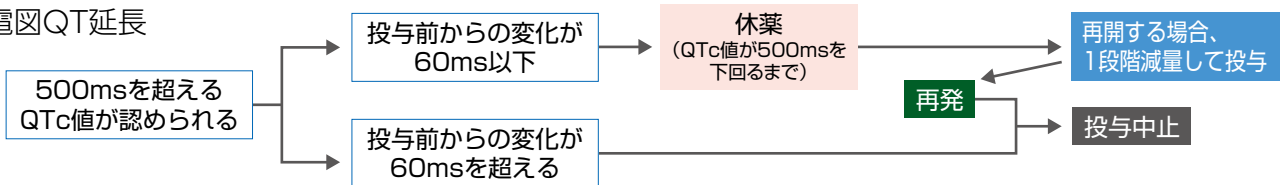
*3 : 減量を要した副作用がGrade 1以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

メクトビ

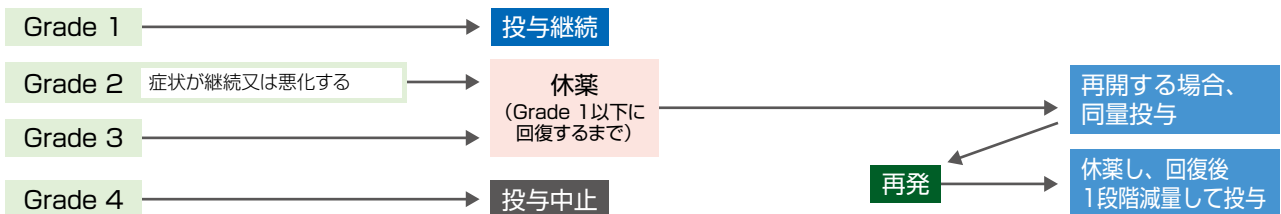
● 副作用発現時の用量調節基準

- 眼障害 …………… p.16参照 (3. 眼障害の「副作用発現時の用量調節基準」)
- AST増加、ALT増加 …………… p.22参照 (5. 肝機能障害の「副作用発現時の用量調節基準」)
- 血清CK上昇 …………… p.26参照 (6. 横紋筋融解症の「副作用発現時の用量調節基準」)
- 駆出率減少 …………… p.19参照 (4. 心機能障害の「副作用発現時の用量調節基準」)

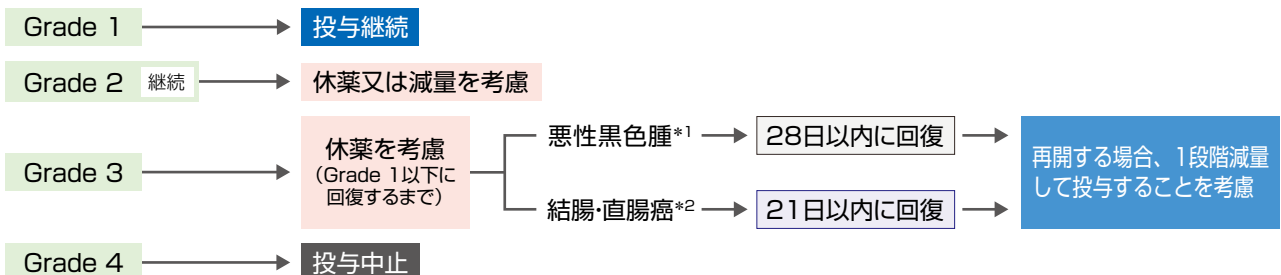
心電図QT延長



皮膚炎



上記以外の副作用^{注)}



Grade は CTCAE v4.0-JCOG に準じる。
注) 電子添文上の「副作用発現時の用量調節基準」における「上記以外の副作用」である。

● 減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル*3	メクトビ	
	悪性黒色腫*1 投与量	結腸・直腸癌*2 投与量
通常投与量	45mg 1日2回	45mg 1日2回
1段階減量	30mg 1日2回	30mg 1日2回
2段階減量	15mg 1日2回	15mg 1日2回
3段階減量	投与中止	投与中止

*1: BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
*2: がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
*3: 減量を要した副作用がGrade 1以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

2. 注意すべき副作用とその対策

主な副作用とその対策 一特に注意を要する副作用

1 皮膚悪性腫瘍

ビラフトビ

- 皮膚悪性腫瘍等の皮膚反応があらわれることがあります。
- 基底細胞癌、ケラトアカントーマ、悪性黒色腫等の皮膚悪性腫瘍があらわれることがありますので、定期的に皮膚の状態を確認してください。
- 皮膚の異常があらわれた場合は、速やかに医療機関を受診する、あるいは主治医に連絡するよう患者を指導してください。また、必要に応じて皮膚科専門医と連携してください。

発現状況及び転帰

【悪性黒色腫】 国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)¹⁾において、ビラフトビ+メクトビ併用(COMBO 450)群^{*1}で報告された皮膚悪性腫瘍の副作用は4例(4件)に発現しており、転帰は回復3件、未回復1件でした。また、COMBO 450群^{*1}の日本人集団(3例)において皮膚悪性腫瘍の発現は認められませんでした。

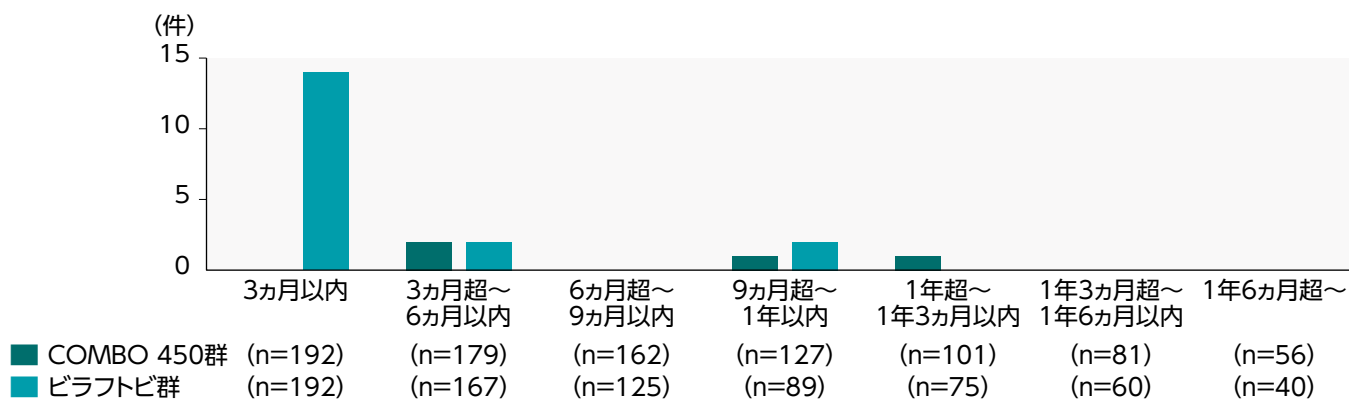
副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)					
	COMBO 450群 ^{*1} (n=192)		ビラフトビ群 ^{*2} (n=192)		ペムラフェニブ群 ^{*3} (n=186)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
皮膚悪性腫瘍	4(2.1%)		18(9.4%)	4(2.1%)	27(14.5%)	10(5.4%)
基底細胞癌	1(0.5%)		1(0.5%)	1(0.5%)	3(1.6%)	1(0.5%)
ボーエン病					1(0.5%)	1(0.5%)
異形成母斑症候群					1(0.5%)	
ケラトアカントーマ	2(1.0%)		10(5.2%)		18(9.7%)	6(3.2%)
悪性黒色腫			6(3.1%)	1(0.5%)	4(2.2%)	2(1.1%)
表皮内悪性黒色腫			2(1.0%)	1(0.5%)	1(0.5%)	1(0.5%)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫					1(0.5%)	1(0.5%)
皮膚の新生物	1(0.5%)				1(0.5%)	
表在拡大型黒色腫、病期不明			1(0.5%)	1(0.5%)		

死亡例(Grade 5)は認められなかった。

*1: ビラフトビ(450mg)及びメクトビ(45mg×2)を併用投与した。 *2: ビラフトビ(300mg)を投与した。 *3: ペムラフェニブ(960mg×2)を投与した。

承認されたビラフトビの用法及び用量は、「ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

● COMBO 450群及びビラフトビ群における副作用(皮膚悪性腫瘍)の発現時期



【結腸・直腸癌】

国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験) において、3剤併用群^{*1}で皮膚悪性腫瘍の発現は認められませんでした。また、2剤併用群^{*2}では4例(4件)に皮膚悪性腫瘍が認められ、転帰は回復3件、未回復1件でした。なお、3剤併用群の日本人集団(3例)において皮膚悪性腫瘍の発現は認められませんでした。

副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)					
	3剤併用群 ^{*1} (n=222)		2剤併用群 ^{*2} (n=216)		対照群 ^{*3} (n=193)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
皮膚悪性腫瘍			4 (1.9%)	2 (0.9%)		
基底細胞癌			1 (0.5%)			
ケラトアカントーマ			1 (0.5%)			
悪性黒色腫			2 (0.9%)	2 (0.9%)		

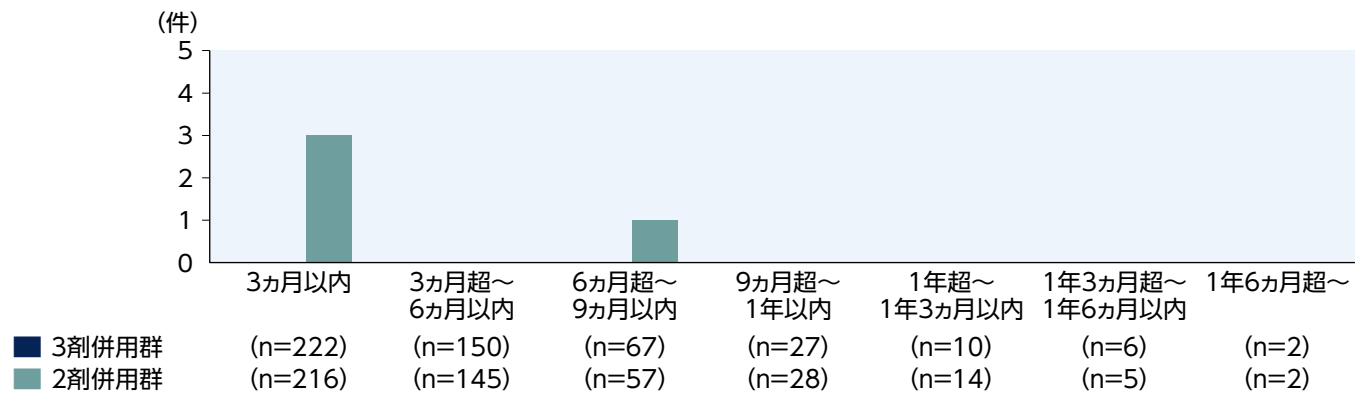
死亡例 (Grade 5) は認められなかった。

*1 : ピラフトビ(300mg)、メフトビ(45mg×2)及びセツキシマブを併用投与した。

*2 : ピラフトビ(300mg)及びセツキシマブを併用投与した。

*3 : イリノテカン及びセツキシマブ又は、FOLFIRI [イリノテカン、フォリン酸及びフルオロウラシル] 及びセツキシマブを併用投与した。

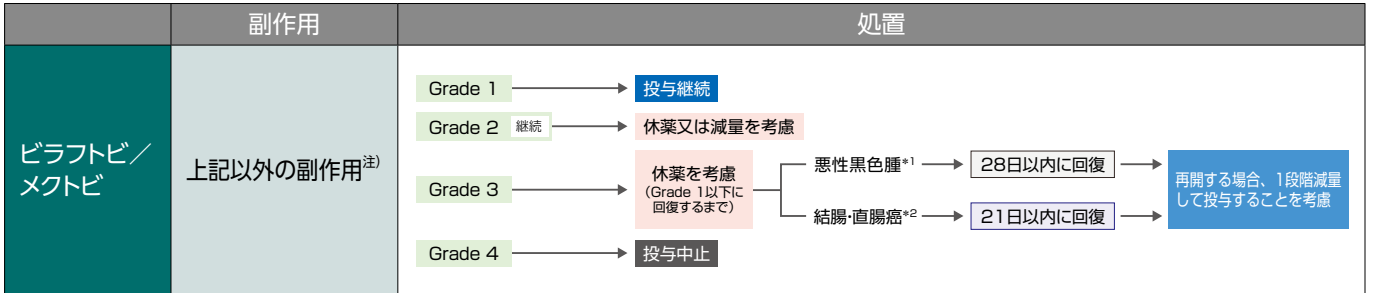
● 3剤併用群及び2剤併用群における副作用(皮膚悪性腫瘍)の発現時期



対処法

- 全身の皮膚状態を観察し、異常が認められた場合は、適切な処置を行ってください。
- 皮膚悪性腫瘍が発現した場合には、適切な処置を行ってください。また、必要に応じて皮膚生検や皮膚科専門医と連携も考慮してください。

副作用発現時の用量調節基準(電子添文よりフローを作成)



Grade は CTCAE v4.0-JCOG に準じる。

注) 電子添文上の「副作用発現時の用量調節基準」における「上記以外の副作用」である。

*1 : BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

*2 : がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[Grade 分類(CTCAE v4.0-JCOG)]²⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
皮膚および皮下組織障害、その他(具体的に記載)	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急の処置を要する	死亡

2 手掌・足底発赤知覚不全症候群

ビラフトビ

- 手掌・足底発赤知覚不全症候群があらわれることがあります。
- 手掌や足底の皮膚を定期的に確認してください。

発現状況及び転帰

【悪性黒色腫】 国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301試験Part 1)において、COMBO 450群*¹で報告された手掌・足底発赤知覚不全症候群の副作用は13例(17件)に発現しており、転帰は回復9件、軽快1件、回復したが後遺症あり1件、未回復4件、不明2件でした。また、COMBO 450群*¹の日本人集団(3例)において手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現は認められません。ビラフトビ群*²の日本人集団(3例)においては、3例の手掌・足底発赤知覚不全症候群が認められ、うち1例はGrade 3の副作用でした。

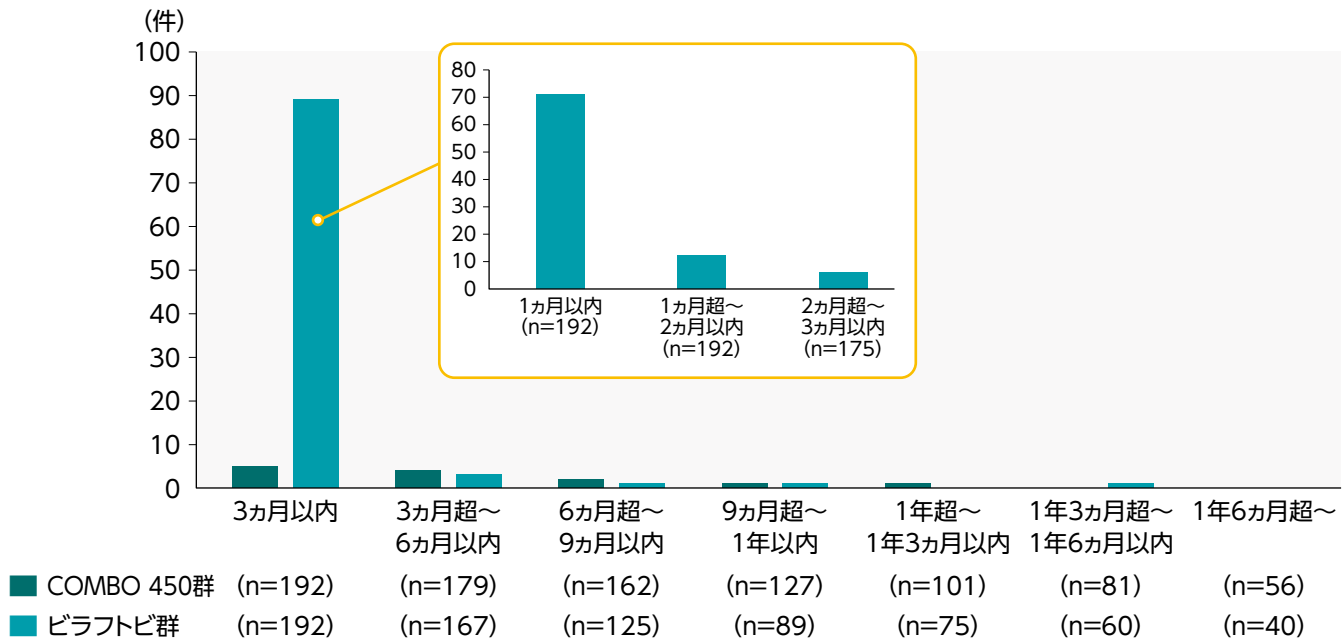
副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301試験Part 1)					
	COMBO 450群* ¹ (n=192)		ビラフトビ群* ² (n=192)		ベムラフェニブ群* ³ (n=186)	
	全Grade	Grade 3	全Grade	Grade 3	全Grade	Grade 3
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (6.8%)		95 (49.5%)	25 (13.0%)	23 (12.4%)	2 (1.1%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (6.8%)		95 (49.5%)	25 (13.0%)	23 (12.4%)	2 (1.1%)

死亡例(Grade 5)は認められなかった。

*1：ビラフトビ(450mg)及びメクトビ(45mg×2)を併用投与した。 *2：ビラフトビ(300mg)を投与した。 *3：ベムラフェニブ(960mg×2)を投与した。

承認されたビラフトビの用法及び用量は、「ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

● COMBO 450群及びビラフトビ群における副作用(手掌・足底発赤知覚不全症候群)の発現時期



【結腸・直腸癌】 国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験) において、3剤併用群*¹で報告された手掌・足底発赤知覚不全症候群の副作用は28例(36件)に発現しており、転帰は回復23件、軽快3件、回復したが後遺症あり2件、未回復8件でした。また、2剤併用群*²では9例(9件)に手掌・足底発赤知覚不全症候群が認められ、転帰は回復4件、軽快3件、未回復2件でした。なお、3剤併用群の日本人集団(3例)において手掌・足底発赤知覚不全症候群が1例認められましたが、Grade 1でした。

副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)					
	3剤併用群* ¹ (n=222)		2剤併用群* ² (n=216)		対照群* ³ (n=193)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
手掌・足底発赤知覚不全症候群	28(12.6%)		9(4.2%)	1(0.5%)	13(6.7%)	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	28(12.6%)		9(4.2%)	1(0.5%)	13(6.7%)	

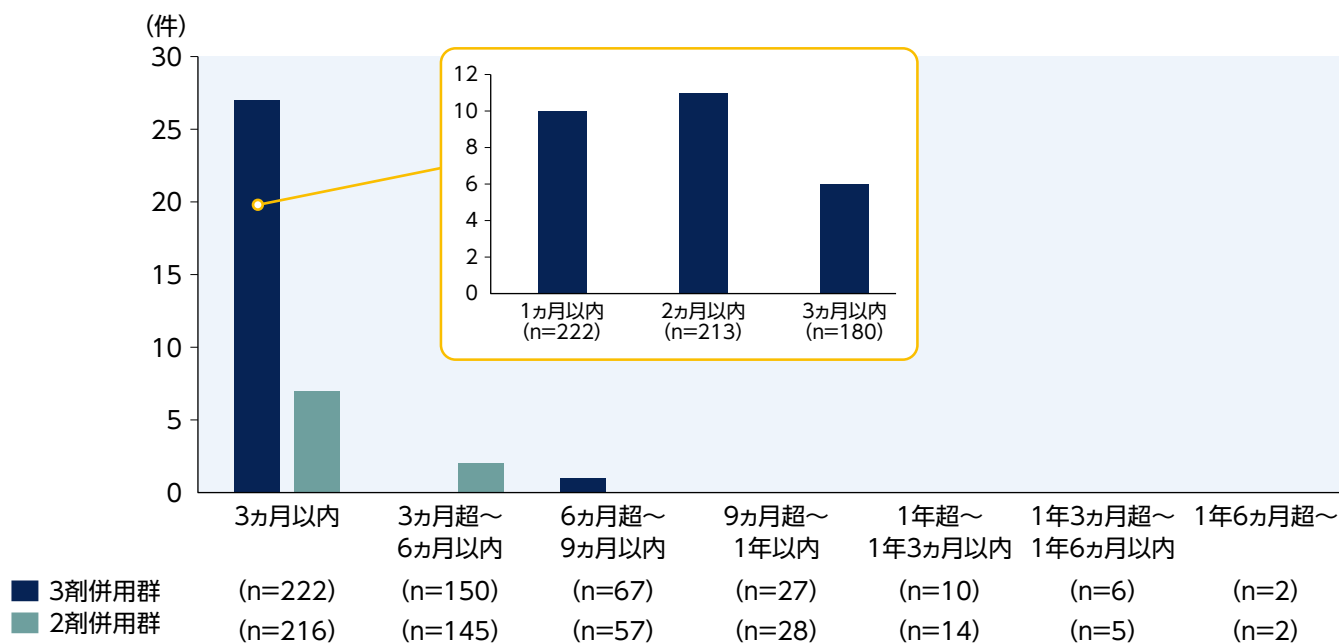
死亡例(Grade 5)は認められなかった。

*1：ピラフトビ(300mg)、メフトビ(45mg×2)及びセツキシマブを併用投与した。

*2：ピラフトビ(300mg)及びセツキシマブを併用投与した。

*3：イリノテカン及びセツキシマブ又は、FOLFIRI[イリノテカン、フォリン酸及びフルオロウラシル]及びセツキシマブを併用投与した。

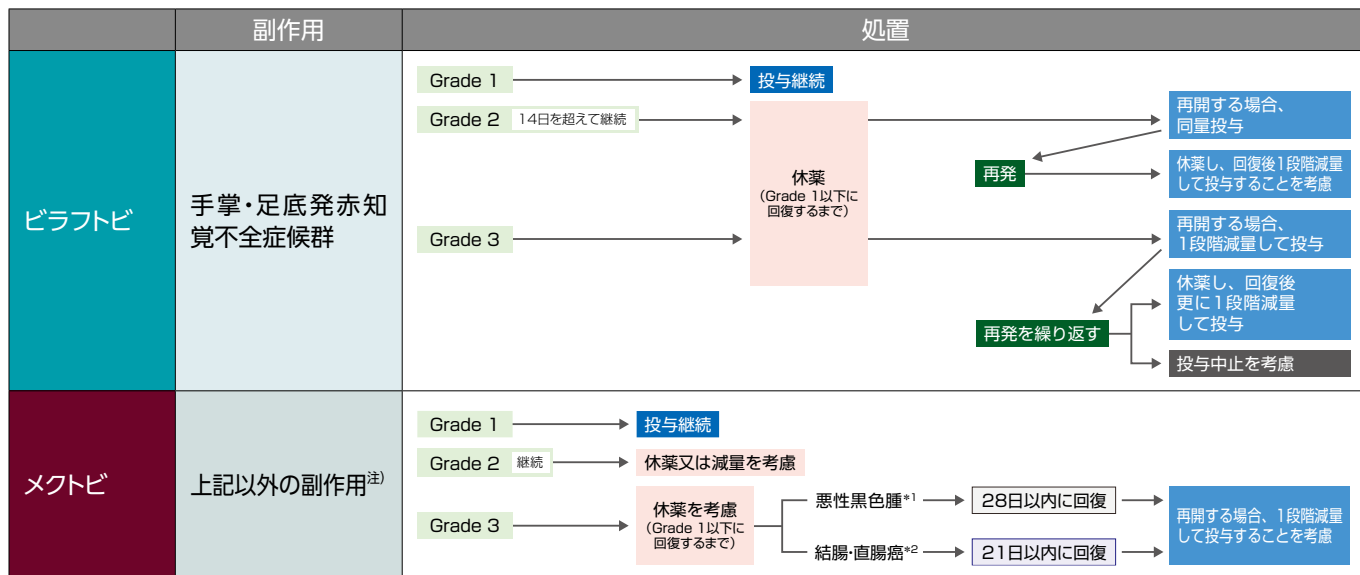
● 3剤併用群及び2剤併用群における副作用(手掌・足底発赤知覚不全症候群)の発現時期



対処法

手掌や足底の皮膚状態を観察し、異常が認められた場合は、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

副作用発現時の用量調節基準(電子添文よりフローを作成)



Grade は CTCAE v4.0-JCOG に準じる。

注)電子添文上の「副作用発現時の用量調節基準」における「上記以外の副作用」である。

*1：BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

*2：がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[Grade 分類(CTCAE v4.0-JCOG)]²⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
手掌・足底発赤知覚不全症候群	疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎 (例: 紅斑, 浮腫, 角質増殖症)	疼痛を伴う皮膚の変化 (例: 角層剥離, 水疱, 出血, 浮腫, 角質増殖症); 身の回り以外の日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の皮膚の変化 (例: 角層剥離, 水疱, 出血, 浮腫, 角質増殖症); 身の回りの日常生活動作の制限	—	—

3 眼障害

ビラフトビ

メクトビ

- 網膜障害、ぶどう膜炎等の眼障害があらわれることがあります。
- ビラフトビ・メクトビの投与開始前及び投与期間中には、定期的に眼の異常を確認し、慎重にモニタリングを行ってください。
- 眼の異常があらわれた場合は、速やかに医療機関を受診する、あるいは主治医に連絡するよう患者を指導してください。

発現状況及び転帰

【悪性黒色腫】 国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)において、COMBO 450群^{*1}で報告された眼障害の副作用は78例(180件)に発現しており、転帰は回復145件、軽快1件、未回復27件、不明7件でした。また、COMBO 450群^{*1}の日本人集団(3例)において、網膜障害(網膜静脈閉塞を含む)及びぶどう膜炎の発現は認められませんでした。

● COMBO 450群又はビラフトビ群で2例以上に発現した眼障害の副作用

副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)					
	COMBO 450群 ^{*1} (n=192)		ビラフトビ群 ^{*2} (n=192)		ベムラフェニブ群 ^{*3} (n=186)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
眼障害(全体) ^{*4}	78(40.6%)	5(2.6%)	36(18.8%)		41(22.0%)	
ぶどう膜炎	5(2.6%)				3(1.6%)	
黄斑浮腫	8(4.2%)	1(0.5%)				
角膜炎	1(0.5%)		2(1.0%)		5(2.7%)	
眼の障害	4(2.1%)					
眼乾燥	8(4.2%)		8(4.2%)		10(5.4%)	
眼刺激	2(1.0%)		1(0.5%)		2(1.1%)	
眼瞼炎	3(1.6%)		3(1.6%)		5(2.7%)	
眼瞼浮腫	1(0.5%)		2(1.0%)		1(0.5%)	
視力障害	6(3.1%)		5(2.6%)		1(0.5%)	
視力低下	4(2.1%)		1(0.5%)		3(1.6%)	
硝子体浮遊物	2(1.0%)				2(1.1%)	
色視症	2(1.0%)					
虹彩毛様体炎	4(2.1%)	1(0.5%)	1(0.5%)		2(1.1%)	
虹彩癒着	2(1.0%)					
変視症	3(1.6%)					
霧視	18(9.4%)		3(1.6%)		3(1.6%)	
網膜下液	7(3.6%)					
網膜症	2(1.0%)		1(0.5%)			
網膜障害	4(2.1%)					
網膜剥離	14(7.3%)	1(0.5%)	1(0.5%)			
網脈絡膜症	5(2.6%)	2(1.0%)				
流涙増加			4(2.1%)		2(1.1%)	
羞明	5(2.6%)		3(1.6%)		2(1.1%)	

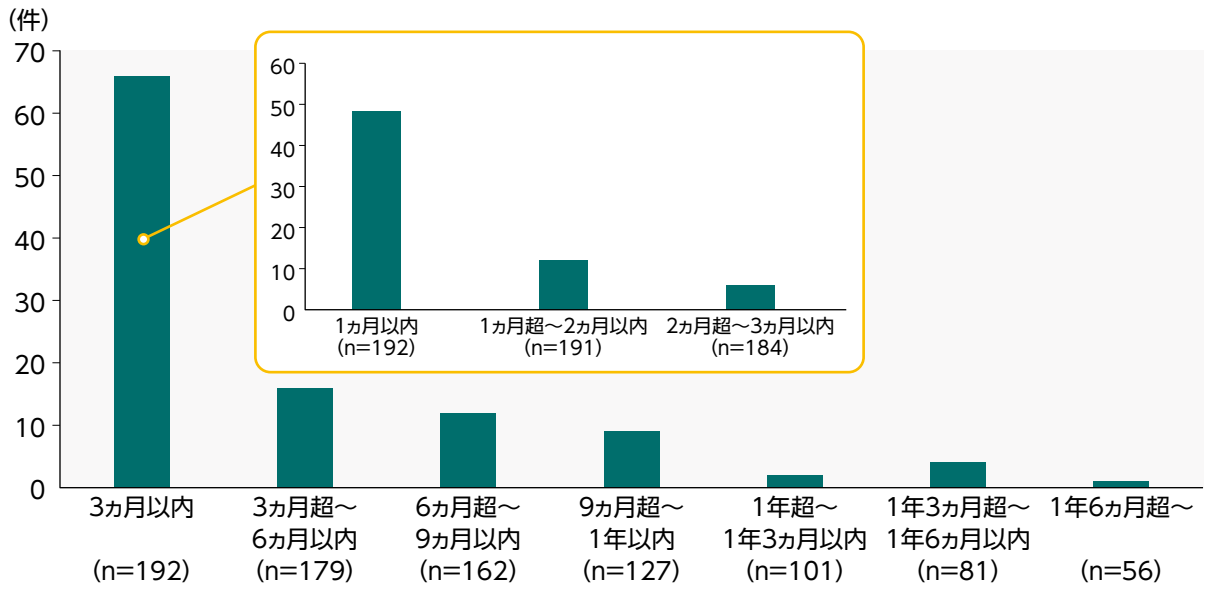
死亡例(Grade 5)は認められなかった。

*1: ビラフトビ(450mg)及びメクトビ(45mg×2)を併用投与した。 *2: ビラフトビ(300mg)を投与した。 *3: ベムラフェニブ(960mg×2)を投与した。

*4: 1例以上に発現した眼障害の副作用の合計

承認されたビラフトビの用法及び用量は、「ビメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

● COMBO 450群における副作用(眼障害)の発現時期



悪性黒色腫

結腸・直腸癌

投与に際して

注意すべき副作用とその対策

副作用

Q & A

参考資料

【結腸・直腸癌】 国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験) において、3群併用群*¹で報告された眼障害の副作用は55例(63件)に発現しており、転帰は回復43件、軽快4件、回復したが後遺症あり2件、未回復13件、不明1件でした。また、2剤併用群*²では16例(18件)に眼障害が認められ、転帰は回復8件、軽快1件、未回復9件でした。なお、3剤併用群の日本人集団(3例)において眼障害の発現は認められませんでした。

● 3剤併用群又は2剤併用群で2例以上に発現した眼障害の副作用

副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)					
	3剤併用群* ¹ (n=222)		2剤併用群* ² (n=216)		対照群* ³ (n=193)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
眼障害(全体)* ⁴	55 (24.8%)	1 (0.5%)	16 (7.4%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	
眼痛			3 (1.4%)			
眼瞼炎	2 (0.9%)					
ドライアイ	4 (1.8%)		4 (1.9%)		2 (1.0%)	
流涙増加	1 (0.5%)		2 (0.9%)		1 (0.5%)	
黄斑症	2 (0.9%)					
網膜剥離	6 (2.7%)		1 (0.5%)	1 (0.5%)		
漿液性網膜剥離	2 (0.9%)					
長睫毛症	5 (2.3%)					
霧視	21 (9.5%)		3 (1.4%)			
視力障害	3 (1.4%)		1 (0.5%)			
硝子体浮遊物	2 (0.9%)		3 (1.4%)			
網膜色素上皮剥離	3 (1.4%)					
嚢胞様黄斑浮腫	2 (0.9%)	1 (0.5%)				
網脈絡膜症	3 (1.4%)					
網膜下液	5 (2.3%)					
眼そう痒症			2 (0.9%)			

死亡例 (Grade 5) は認められなかった。

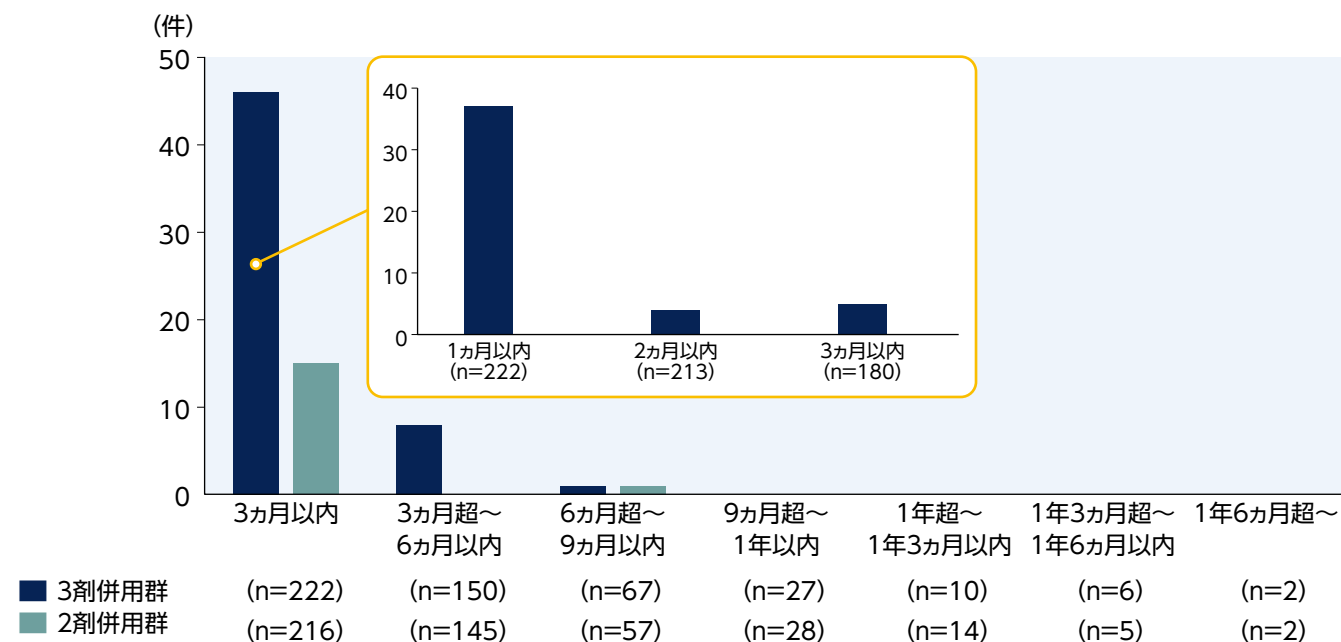
*1: ピラフトビ(300mg)、メクトビ(45mg×2)及びセツキシマブを併用投与した。

*2: ピラフトビ(300mg)及びセツキシマブを併用投与した。

*3: イリノテカン及びセツキシマブ又は、FOLFIRI [イリノテカン、フォリン酸及びフルオロウラシル] 及びセツキシマブを併用投与した。

*4: 1例以上に発現した眼障害の副作用の合計

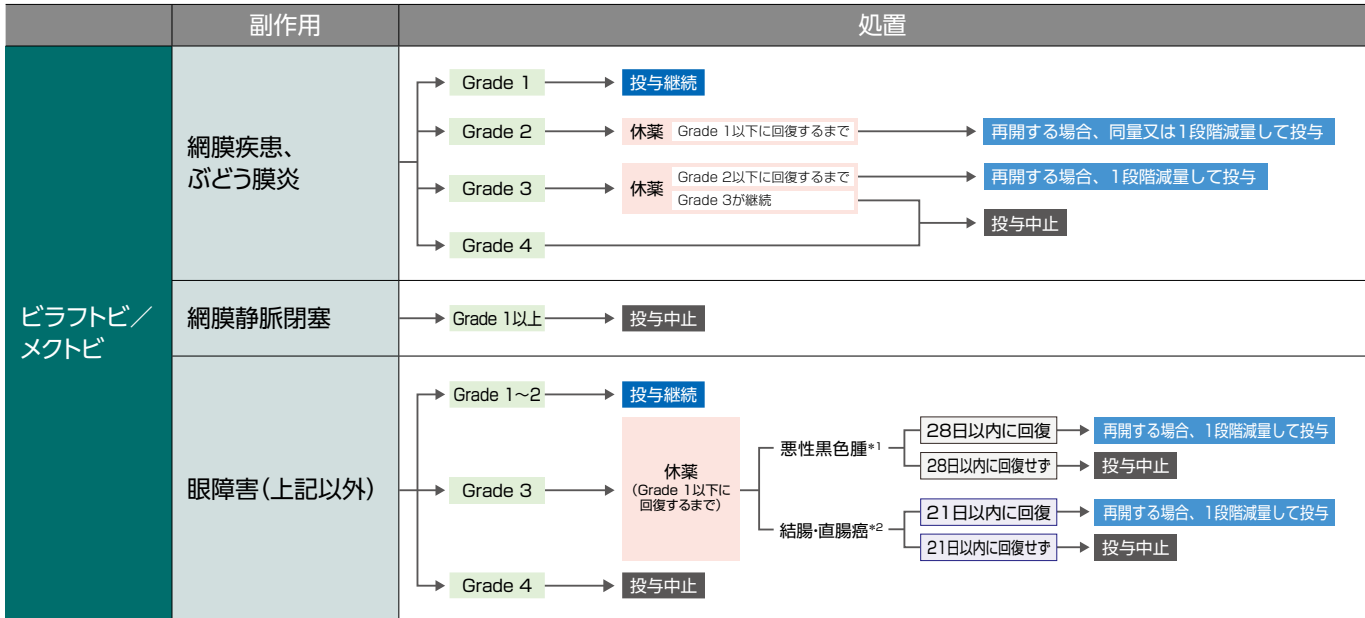
● 3剤併用群及び2剤併用群における副作用(眼障害)の発現時期



対処法

- 眼の異常が認められた場合は、必要に応じて眼科医と相談の上、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- 網膜静脈閉塞が発現した場合は失明のおそれがあるため、ビラフトビ及びメクトビの投与を中止してください。

副作用発現時の用量調節基準(電子添文よりフローを作成)



Grade は CTCAE v4.0-JCOG に準じる。

*1 : BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

*2 : がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[Grade 分類(CTCAE v4.0-JCOG)]²⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
眼乾燥	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 潤滑剤で改善する軽度の症状がある	症状がある; 複数薬剤での治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	視力低下(0.5未満); 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
霧視	治療を要さない	症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限	—	—
網膜剥離	症状がない	滲出性で視力が0.5以上	裂孔原性または滲出性の剥離; 外科的処置を要する; 視力の低下(0.5未満、0.1を超える)	罹患眼の失明(0.1以下)	—
ぶどう膜炎	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ	前部ぶどう膜炎; 内科的治療を要する	後部または全ぶどう膜炎;	罹患眼の失明(0.1以下)	—
眼障害、その他(具体的に記載)	症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限	視覚喪失の可能性が高い状態; 緊急処置を要する; 罹患眼の失明(0.1以下)	—

悪性黒色腫

結腸・直腸癌

投与に際して

注意すべき副作用とその対策

副作用

Q & A

参考資料

4 心機能障害

ビラフトビ

メクトビ

- 左室機能不全、駆出率減少があらわれることがあります。
- 心機能障害の管理にあたっては、マルチゲートスキャン及び心エコーにより左室駆出率を頻回にモニタリングすることが重要です。

発現状況及び転帰

【悪性黒色腫】 国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)において、COMBO 450群^{*1}で報告された心機能障害の副作用は23例(27件)に発現しており、転帰は回復19件、回復したが後遺症あり1件、未回復6件、不明1件でした。また、COMBO 450群^{*1}の日本人集団(3例)において、左室機能不全の発現は認められませんでした。

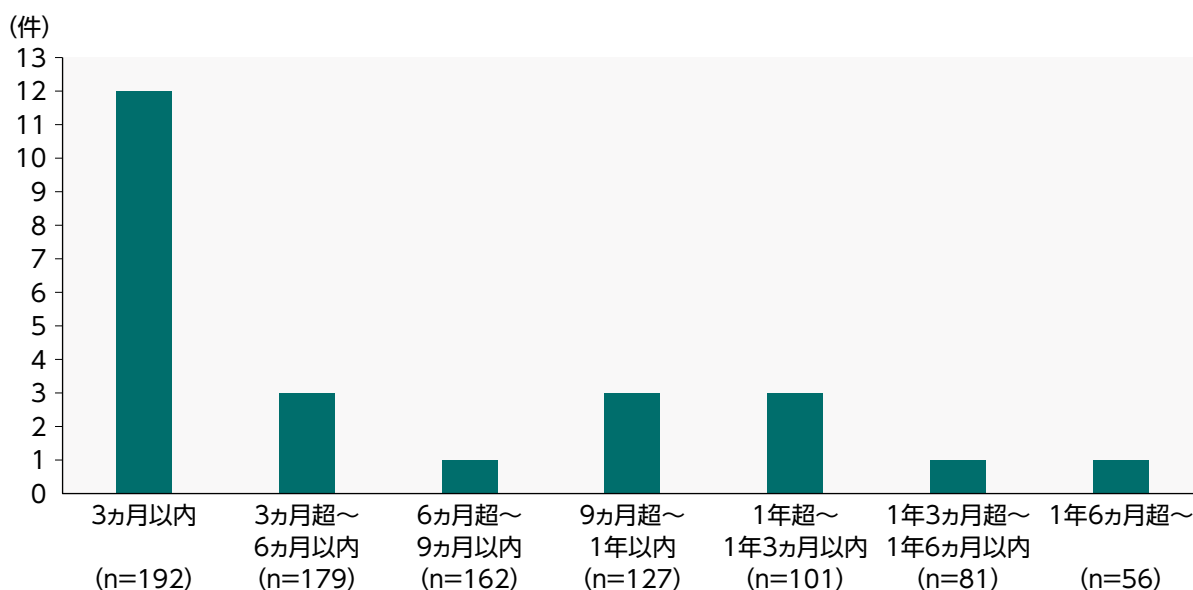
副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)					
	COMBO 450群 ^{*1} (n=192)		ビラフトビ群 ^{*2} (n=192)		ベムラフェニブ群 ^{*3} (n=186)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
心機能障害	23(12.0%)	3(1.6%)	14(7.3%)	2(1.0%)	19(10.2%)	
拡張機能障害	1(0.5%)					
駆出率減少	10(5.2%)	2(1.0%)	3(1.6%)	2(1.0%)		
左室機能不全	2(1.0%)					
浮腫	1(0.5%)					
末梢腫脹	2(1.0%)				5(2.7%)	
末梢性浮腫	8(4.2%)	1(0.5%)	11(5.7%)		14(7.5%)	

死亡例(Grade 5)は認められなかった。

*1: ビラフトビ(450mg)及びメクトビ(45mg×2)を併用投与した。 *2: ビラフトビ(300mg)を投与した。 *3: ベムラフェニブ(960mg×2)を投与した。

承認されたビラフトビの用法及び用量は、「ピニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

● COMBO 450群における副作用(心機能障害)の発現時期



【結腸・直腸癌】 国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験) において、3剤併用群*¹で報告された心機能障害の副作用は12例(13件)に発現しており、転帰は回復9件、未回復4件でした。また、2剤併用群*²では5例(5件)に心機能障害が認められ、転帰は回復2件、軽快2件、未回復1件でした。なお、3剤併用群の日本人集団(3例)において心機能障害の発現は認められませんでした。

副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)					
	3剤併用群* ¹ (n=222)		2剤併用群* ² (n=216)		対照群* ³ (n=193)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
心機能障害	12 (5.4%)	1 (0.5%)	5 (2.3%)		2 (1.0%)	
末梢性浮腫	6 (2.7%)		5 (2.3%)		2 (1.0%)	
駆出率減少	8 (3.6%)	1 (0.5%)				
末梢腫脹			1 (0.5%)			

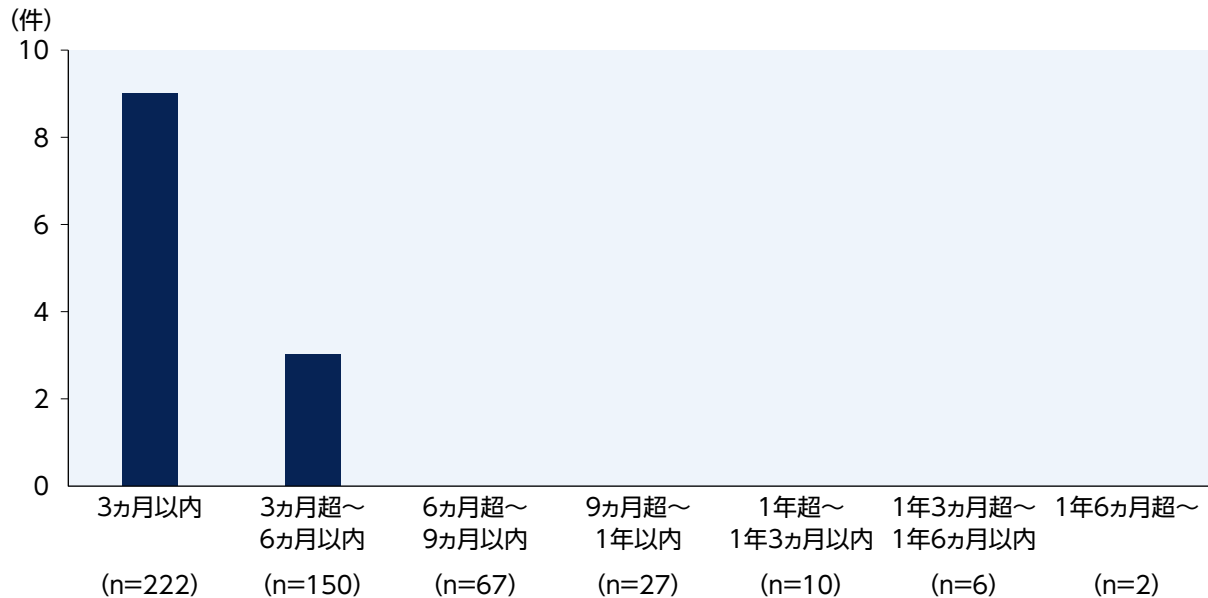
死亡例(Grade 5)は認められなかった。

*1：ピラフトビ(300mg)、メクトビ(45mg×2)及びセツキシマブを併用投与した。

*2：ピラフトビ(300mg)及びセツキシマブを併用投与した。

*3：イリノテカン及びセツキシマブ又は、FOLFIRI[イリノテカン、フォリン酸及びフルオロウラシル]及びセツキシマブを併用投与した。

● 3剤併用群における副作用(心機能障害)の発現時期



対処法

異常が認められた場合は、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

副作用発現時の用量調節基準(電子添文よりフローを作成)

	副作用	処置
メクトビ	駆出率減少	<p>左室駆出率が投与前より10%以上減少、又は正常下限を下回る</p> <p>Grade 3~4 → 投与中止</p> <p>休薬(回復するまで)</p> <ul style="list-style-type: none"> 悪性黒色腫*1 <ul style="list-style-type: none"> 28日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与 28日以内に回復せず → 投与中止 結腸・直腸癌*2 <ul style="list-style-type: none"> 21日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与 21日以内に回復せず → 投与中止
ビラフトビ/メクトビ	上記以外の副作用 ^{注)}	<p>Grade 1 → 投与継続</p> <p>Grade 2 継続 → 休薬又は減量を考慮</p> <p>Grade 3 → 休薬を考慮(Grade 1以下に回復するまで)</p> <p>Grade 4 → 投与中止</p> <p>悪性黒色腫*1 <ul style="list-style-type: none"> 28日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与することを考慮 </p> <p>結腸・直腸癌*2 <ul style="list-style-type: none"> 21日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与することを考慮 </p>

Grade は CTCAE v4.0-JCOG に準じる。

注) 電子添文上の「副作用発現時の用量調節基準」における「上記以外の副作用」である。

*1 : BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

*2 : がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[Grade 分類(CTCAE v4.0-JCOG)]²⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
心不全	症状はないが、検査値(例:BNP[脳性ナトリウム利尿ペプチド])や画像検査にて心臓の異常がある	軽度から中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症;治療を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する(例:持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)	死亡
駆出率減少	—	安静時駆出率(EF)が50-40%;ベースラインから10-20%低下	安静時駆出率(EF)が<40-20%;ベースラインから>20%低下	安静時駆出率(EF)<20%	—
左室収縮機能障害	—	—	心拍出量の低下により症状があるが治療に反応するもの	心拍出量の低下による心不全が治療に反応しないまたはコントロール不良;心室補助装置や静脈内昇圧剤のサポートまたは心臓移植を要する	死亡

参考情報:心機能の検査

MUGAスキャン/心エコー

何らかの心機能障害が生じると心不全を発症する可能性があります。心不全を管理する上で、左室駆出(LVEF)をMUGAスキャン及び心エコーにより頻回にモニタリングすることが重要です。

マルチゲート(MUGA)スキャン multiple-gated acquisition(MUGA) scan

核医学検査のひとつで、心機能の定量評価方法として確立された方法です。MUGA法、マルチゲート法、心電図同期心プールイメージング、マルチゲート心血液プールイメージング心プールシンチグラフィ等ともよばれます。

近年では、心機能の定期的なフォローアップとして心エコーを用いるのが一般的ですが、再現性や客観性という点で本法は優れており、精度の高い左心機能の評価が可能です。他の検査で評価が困難な際のLVEFや右室機能形態評価に用いられます。

心エコー

心電図、胸部X線検査などから心不全の可能性が疑われる場合、心エコー法を行います。LVEFの計測にはディスク法(modified Simpson法)を用います。Mモード法や断層法を用いる方法もありますが、急性・慢性心不全診療ガイドラインでは、局所性心疾患等、局所の壁運動異常が認められる場合は不正確であるとしています。

日本循環器学会:循環器学用語集-第3版-

日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン:急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)

循環器病の診断と治療に関するガイドライン:心臓核医学検査ガイドライン(2010年改訂版)

医学書院:標準放射線医学第7版、2011年

5 肝機能障害

ビラフトビ

メクトビ

- ALT (GPT)、AST (GOT) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあります。
- 投与中は、定期的に肝機能検査を行い、検査値の異常や患者の状態を確認してください。

発現状況及び転帰

【悪性黒色腫】 国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301試験Part 1)において、COMBO 450群^{*1}で報告された肝機能障害の副作用は36例(95件)に発現しており、転帰は回復70件、軽快4件、回復したが後遺症あり2件、未回復17件、不明2件でした。また、COMBO 450群^{*1}の日本人集団(3例)において、肝機能障害の発現は認められませんでした。

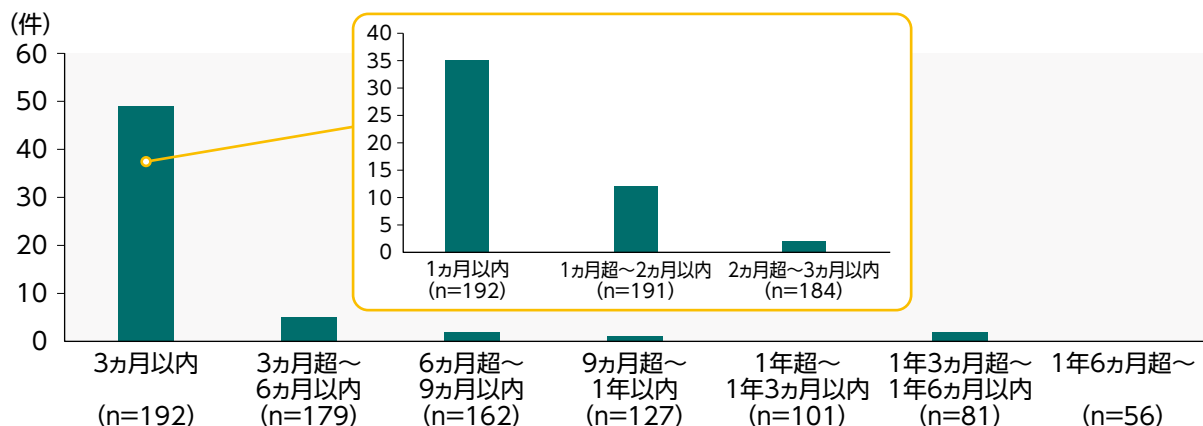
副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301試験Part 1)					
	COMBO 450群 ^{*1} (n=192)		ビラフトビ群 ^{*2} (n=192)		ベムラフェニブ群 ^{*3} (n=186)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
肝機能障害	36 (18.8%)	22 (11.5%)	19 (9.9%)	8 (4.2%)	38 (20.4%)	8 (4.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (6.3%)	3 (1.6%)	6 (3.1%)		14 (7.5%)	3 (1.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (8.3%)	9 (4.7%)	7 (3.6%)	2 (1.0%)	12 (6.5%)	3 (1.6%)
トランスアミナーゼ上昇					1 (0.5%)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	24 (12.5%)	13 (6.8%)	15 (7.8%)	6 (3.1%)	19 (10.2%)	6 (3.2%)
肝炎			1 (0.5%)			
肝酵素上昇	1 (0.5%)	1 (0.5%)			4 (2.2%)	1 (0.5%)
肝細胞損傷	1 (0.5%)				2 (1.1%)	
肝毒性					2 (1.1%)	2 (1.1%)
血中ビリルビン増加	2 (1.0%)				10 (5.4%)	
血中非抱合ビリルビン増加					3 (1.6%)	
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5%)					
胆汁うっ滞	1 (0.5%)	1 (0.5%)				
抱合ビリルビン増加	1 (0.5%)					

死亡例 (Grade 5) は認められなかった。

*1: ビラフトビ (450mg) 及びメクトビ (45mg×2) を併用投与した。 *2: ビラフトビ (300mg) を投与した。 *3: ベムラフェニブ (960mg×2) を投与した。

承認されたビラフトビの用法及び用量は、「ピニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

● COMBO 450群における副作用 (肝機能障害) の発現時期



【結腸・直腸癌】 国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験) において、3剤併用群*¹で報告された肝機能障害の副作用は16例(18件)に発現しており、転帰は回復14件、未回復4件でした。また、2剤併用群*²では7例(9件)に肝機能障害が認められ、転帰は回復5件、軽快1件、未回復3件でした。なお、3剤併用群の日本人集団(3例)において、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が1例ずつ認められましたが、いずれもGrade 1でした。

副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)					
	3剤併用群* ¹ (n=222)		2剤併用群* ² (n=216)		対照群* ³ (n=193)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
肝機能障害	16 (7.2%)	3 (1.4%)	7 (3.2%)	1 (0.5%)	10 (5.2%)	2 (1.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (5.9%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)		5 (2.6%)	1 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (4.5%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)		6 (3.1%)	
血中ビリルビン増加	1 (0.5%)				2 (1.0%)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.9%)	1 (0.5%)				
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5%)	1 (0.5%)				
肝機能異常					1 (0.5%)	1 (0.5%)
高トランスアミナーゼ血症			2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	

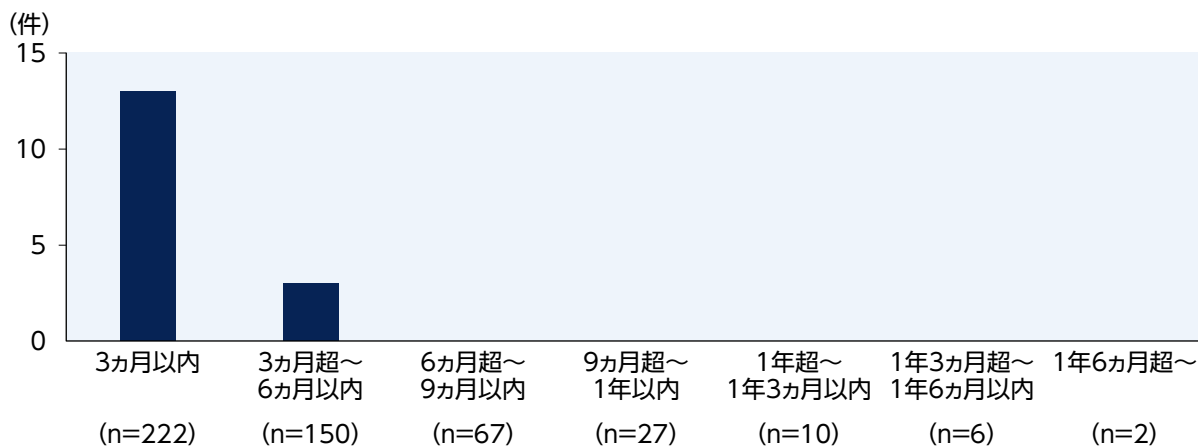
死亡例 (Grade 5) は認められなかった。

*1 : ピラフトビ (300mg)、メクトビ (45mg×2) 及びセツキシマブを併用投与した。

*2 : ピラフトビ (300mg) 及びセツキシマブを併用投与した。

*3 : イリノテカン及びセツキシマブ又は、FOLFIRI [イリノテカン、フォリン酸及びフルオロウラシル] 及びセツキシマブを併用投与した。

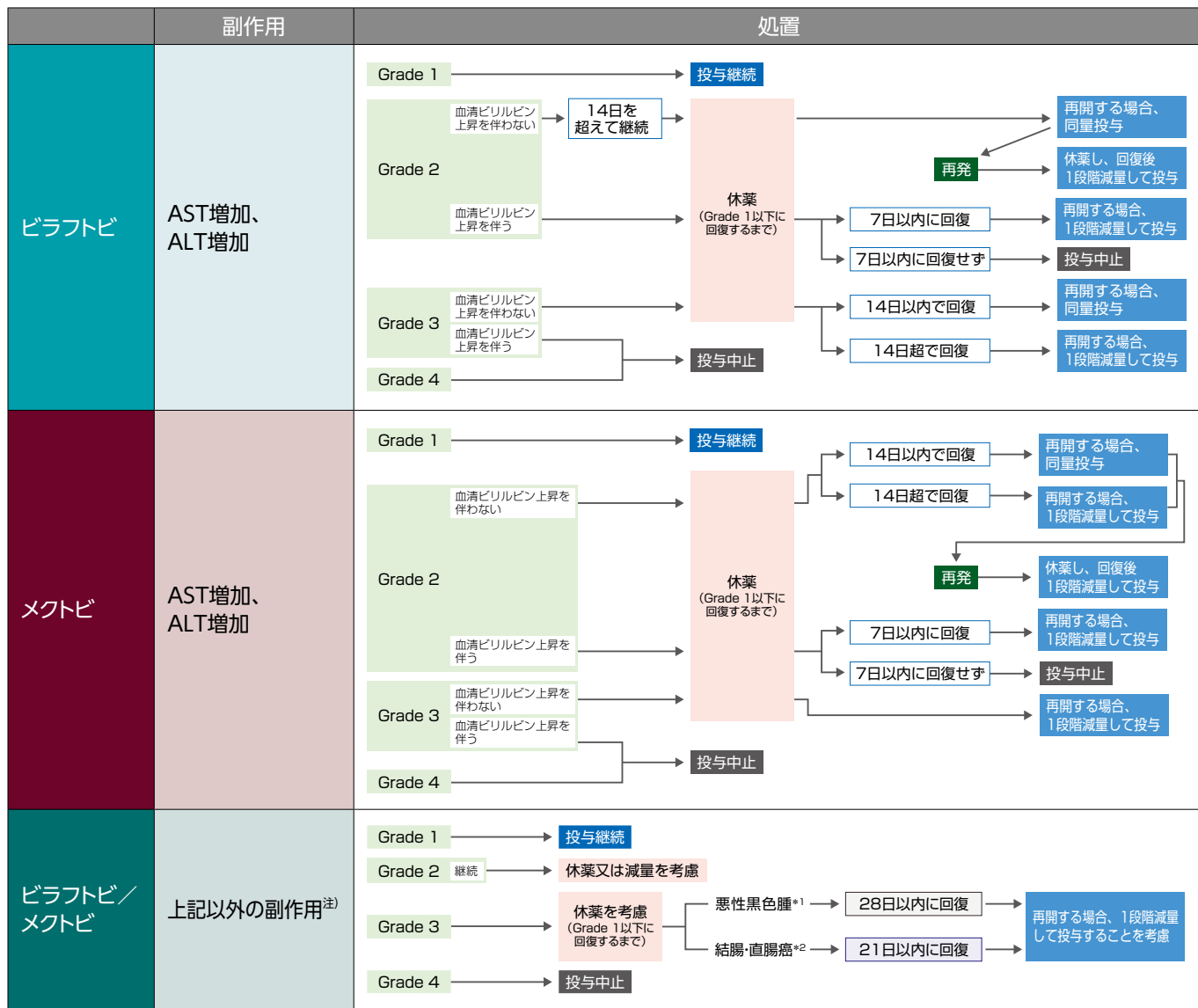
● 3剤併用群における副作用 (肝機能障害) の発現時期



対処法

肝機能検査などで異常が認められた場合は、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

副作用発現時の用量調節基準(電子添文よりフローを作成)



Grade は CTCAE v4.0-JCOG に準じる。

注) 電子添文上の「副作用発現時の用量調節基準」における「上記以外の副作用」である。

*1: BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

*2: がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

悪性黒色腫

結腸・直腸癌

投与に際して

注意すべき副作用とその対策

副作用

Q & A

参考資料

【Grade 分類(CTCAE v4.0-JCOG)】²⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肝胆道系障害、 その他 (具体的に記載)	症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または診断所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
アラニン アミノトランス フェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
アルカリホス ファターゼ増加	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
血中ビリルビン 増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-10.0×ULN	>10.0×ULN	—
GGT増加	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—

6 横紋筋融解症

ビラフトビ

メクトビ

- 横紋筋融解症があらわれることがあります。
- 横紋筋融解症の徴候として筋肉症状や脱力感等があらわれることがあります。
- 投与期間中には、血中CK値、血中クレアチニン値、血中及び尿中ミオグロブリン値の推移を定期的に評価してください。

発現状況及び転帰

【悪性黒色腫】 国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)において、COMBO 450群^{*1}で報告された横紋筋融解症(関連事象含む)の副作用は64例(137件)に発現しており、転帰は回復107件、軽快4件、回復したが後遺症あり6件、未回復16件、不明4件でした。また、COMBO 450群^{*1}の日本人集団(3例)において、横紋筋融解症の発現は認められませんでした。

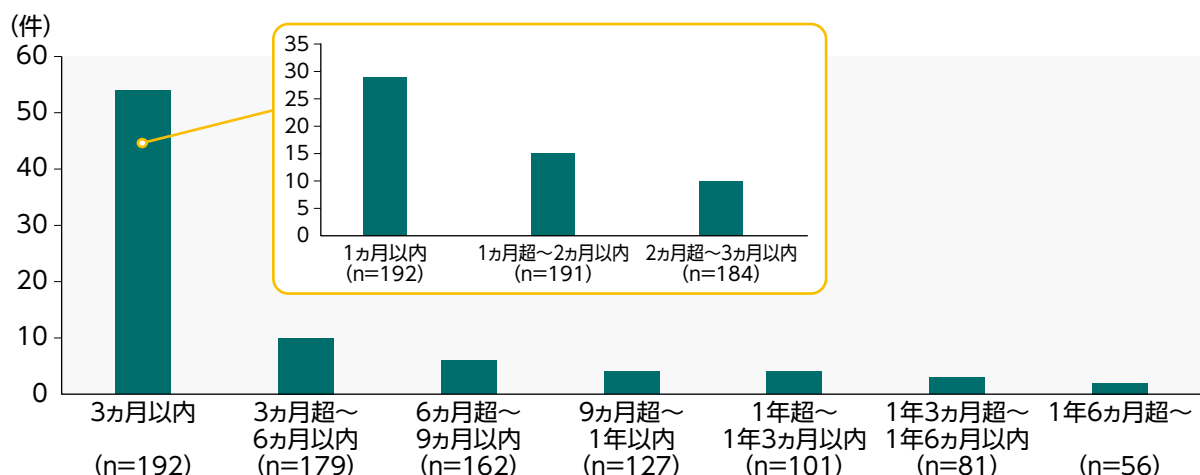
副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)					
	COMBO 450群 ^{*1} (n=192)		ビラフトビ群 ^{*2} (n=192)		ベムラフェニブ群 ^{*3} (n=186)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
横紋筋融解症	64 (33.3%)	11 (5.7%)	62 (32.3%)	22 (11.5%)	44 (23.7%)	3 (1.6%)
横紋筋融解症	1 (0.5%)	1 (0.5%)				
急性腎障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)			2 (1.1%)	1 (0.5%)
筋炎	1 (0.5%)					
筋骨格痛	6 (3.1%)		13 (6.8%)	3 (1.6%)	4 (2.2%)	
筋骨格不快感	1 (0.5%)					
筋肉痛	20 (10.4%)		50 (26.0%)	18 (9.4%)	27 (14.5%)	1 (0.5%)
筋力低下	2 (1.0%)		4 (2.1%)		2 (1.1%)	
血中クレアチニン増加	8 (4.2%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)		8 (4.3%)	1 (0.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	41 (21.4%)	10 (5.2%)	1 (0.5%)		2 (1.1%)	
血中ミオグロブリン増加	1 (0.5%)					
腎不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.2%)	

死亡例(Grade 5)は認められなかった。

*1: ビラフトビ(450mg)及びメクトビ(45mg×2)を併用投与した。 *2: ビラフトビ(300mg)を投与した。 *3: ベムラフェニブ(960mg×2)を投与した。

承認されたビラフトビの用法及び用量は、「ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

● COMBO 450群における副作用(横紋筋融解症)の発現時期



【結腸・直腸癌】 国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)において、3群併用群*¹で報告された横紋筋融解症の副作用は44例(57件)に発現しており、転帰は回復37件、軽快3件、回復したが後遺症あり2件、未回復15件でした。また、2剤併用群*²では29例(36件)に横紋筋融解症が認められ、転帰は回復20件、軽快1件、未回復15件でした。なお、3剤併用群の日本人集団(3例)においてGrade 4の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が1例、Grade 2の血中クレアチニン増加が1例認められました。

副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)					
	3剤併用群* ¹ (n=222)		2剤併用群* ² (n=216)		対照群* ³ (n=193)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
横紋筋融解症	44(19.8%)	14(6.3%)	29(13.4%)	1(0.5%)	7(3.6%)	1(0.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16(7.2%)	7(3.2%)	1(0.5%)		3(1.6%)	
血中クレアチニン増加	12(5.4%)	3(1.4%)				
高クレアチニン血症			1(0.5%)			
低カルシウム血症	4(1.8%)	1(0.5%)	1(0.5%)		3(1.6%)	1(0.5%)
筋力低下	1(0.5%)		1(0.5%)			
筋骨格痛	2(0.9%)		9(4.2%)			
筋肉痛	12(5.4%)		21(9.7%)	1(0.5%)	3(1.6%)	
血中ミオグロビン増加	2(0.9%)					
ミオパチー	2(0.9%)					
腎不全	1(0.5%)					
腎機能障害	1(0.5%)					
慢性腎臓病	1(0.5%)					
急性腎障害	5(2.3%)	4(1.8%)				

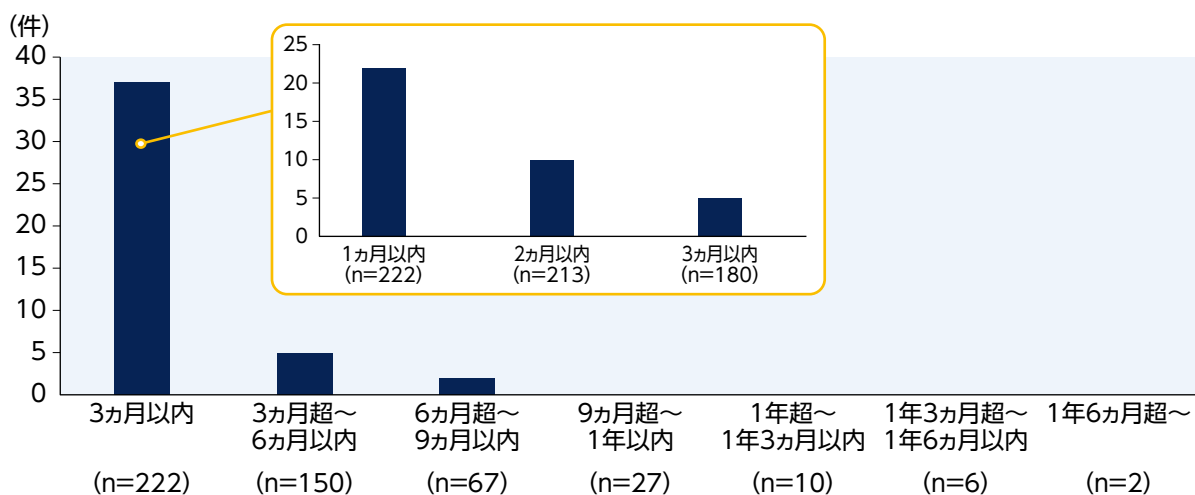
死亡例(Grade 5)は認められなかった。

*1：ピラフトビ(300mg)、メクトビ(45mg×2)及びセツキシマブを併用投与した。

*2：ピラフトビ(300mg)及びセツキシマブを併用投与した。

*3：イリノテカン及びセツキシマブ又は、FOLFIRI[イリノテカン、フォリン酸及びフルオロウラシル]及びセツキシマブを併用投与した。

● 3剤併用群における副作用(横紋筋融解症)の発現時期



対処法

投与中に筋肉痛、血中CK増加、血中及び尿中ミオグロビン増加などの横紋筋融解症を疑う異常が認められた場合は速やかに十分な輸液を投与する等の措置をとり、ビラフトビ及びメクトビの減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

副作用発現時の用量調節基準(電子添文よりフローを作成)

	副作用	処置
ビラフトビ	血清CK上昇	Grade 1~2 → 投与継続 Grade 3~4 (血清クレアチニン上昇を伴わない) → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) Grade 3~4 (血清クレアチニン上昇を伴う) → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) 悪性黒色腫*1: 28日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与; 28日以内に回復せず → 投与中止 結腸・直腸癌*2: 21日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与; 21日以内に回復せず → 投与中止
メクトビ	血清CK上昇	Grade 1~2 → 投与継続 Grade 3 (筋症状又はクレアチニン上昇を伴う) → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) Grade 4 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) 悪性黒色腫*1: 28日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与; 28日以内に回復せず → 投与中止 結腸・直腸癌*2: 21日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与; 21日以内に回復せず → 投与中止
ビラフトビ/ メクトビ	上記以外の副作用 ^{注)}	Grade 1 → 投与継続 Grade 2 継続 → 休薬又は減量を考慮 Grade 3 → 休薬を考慮 (Grade 1以下に回復するまで) Grade 4 → 投与中止 悪性黒色腫*1: 28日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与することを考慮 結腸・直腸癌*2: 21日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与することを考慮

Grade は CTCAE v4.0-JCOG に準じる。

注) 電子添文上の「副作用発現時の用量調節基準」における「上記以外の副作用」である。

*1: BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

*2: がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[Grade 分類(CTCAE v4.0-JCOG)]²⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
急性腎障害	クレアチニンが > 0.3mg/dL増加; ベースラインの1.5-2倍に増加	クレアチニンがベースラインの >2-3倍に増加	クレアチニンがベースラインよりも >3倍または >4.0mg/dL増加; 入院を要する	生命を脅かす; 人工透析を要する	死亡
筋炎	軽度の疼痛	筋力低下を伴う中等度の疼痛; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の筋力低下を伴う疼痛; 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
筋肉痛	軽度の疼痛	中等度の疼痛; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の疼痛; 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
全身筋力低下	症状がある; 自覚的な筋力低下があるが、診察では明らかではない	症状がある; 診察にて筋力低下が明らか; 身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作が制限される; 活動不能/動作不能	—	—

7 高血圧

ビラフトビ

メクトビ

- 高血圧があらわれることがあります。
- 高血圧クリーゼを引き起こした症例も報告されていますので、血圧の推移に十分注意してください。

発現状況及び転帰

【悪性黒色腫】 国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)において、COMBO 450群^{*1}で報告された高血圧の副作用は13例(18件)に発現しており、転帰は回復12件、軽快1件、未回復5件でした。また、COMBO 450群^{*1}の日本人集団(3例)において、高血圧の発現は認められませんでした。

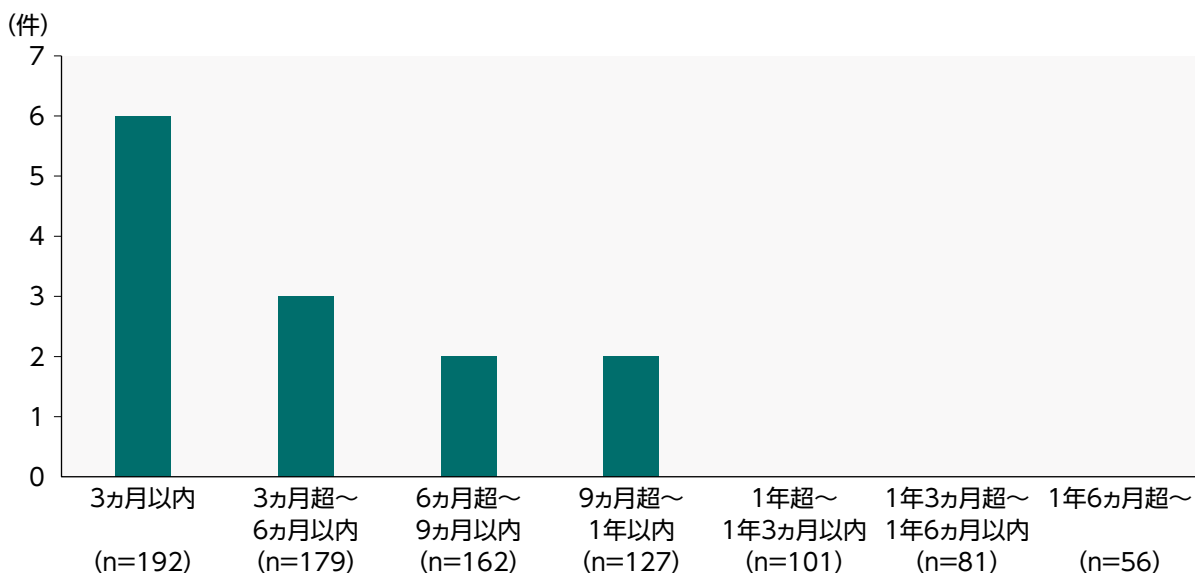
副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)					
	COMBO 450群 ^{*1} (n=192)		ビラフトビ群 ^{*2} (n=192)		ペムラフェニブ群 ^{*3} (n=186)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
高血圧	13(6.8%)	5(2.6%)	4(2.1%)	2(1.0%)	11(5.9%)	5(2.7%)
高血圧	12(6.3%)	5(2.6%)	4(2.1%)	2(1.0%)	11(5.9%)	5(2.7%)
高血圧クリーゼ	1(0.5%)					

死亡例(Grade 5)は認められなかった。

*1：ビラフトビ(450mg)及びメクトビ(45mg×2)を併用投与した。 *2：ビラフトビ(300mg)を投与した。 *3：ペムラフェニブ(960mg×2)を投与した。

承認されたビラフトビの用法及び用量は、「ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

● COMBO 450群における副作用(高血圧)の発現時期



【結腸・直腸癌】 国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験) において、3群併用群*¹で報告された高血圧の副作用は2例 (2件) に発現しており、転帰は回復1件、未回復1件でした。また、2剤併用群*²では2例 (3件) に高血圧が認められ、転帰は回復2件、未回復1件でした。なお、3剤併用群の日本人集団 (3例) において高血圧の発現は認められませんでした。

副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)					
	3剤併用群* ¹ (n=222)		2剤併用群* ² (n=216)		対照群* ³ (n=193)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
高血圧	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
高血圧	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
高血圧性網膜症	1 (0.5%)					

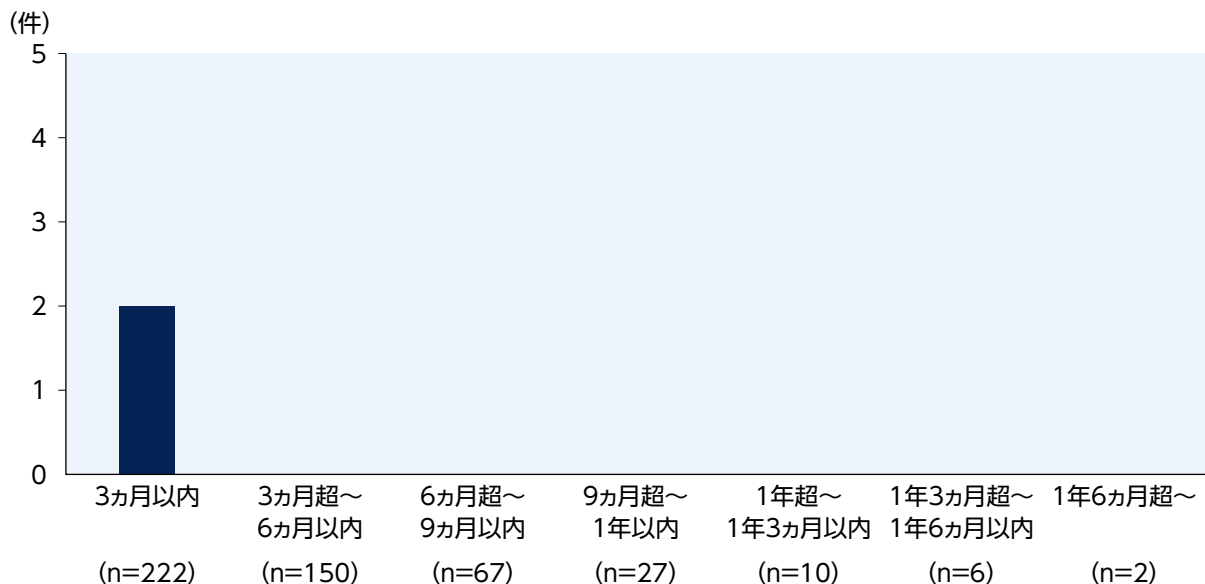
死亡例 (Grade 5) は認められなかった。

*1 : ビラフトビ (300mg)、メフトビ (45mg×2) 及びセツキシマブを併用投与した。

*2 : ビラフトビ (300mg) 及びセツキシマブを併用投与した。

*3 : イリノテカン及びセツキシマブ又は、FOLFIRI [イリノテカン、フォリン酸及びフルオロウラシル] 及びセツキシマブを併用投与した。

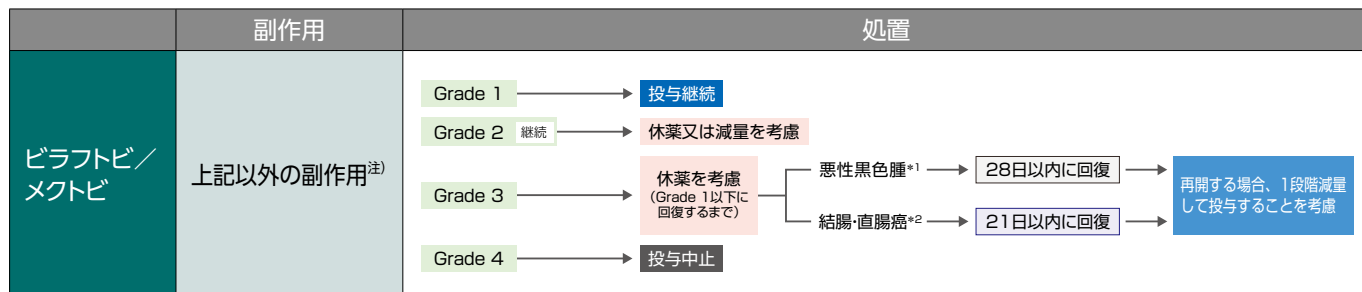
● 3剤併用群における副作用 (高血圧) の発現時期



対処法

投与開始前及び投与期間中には、血圧の推移等に十分注意し、異常が認められた場合は、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行い重症化させないようにしてください。高血圧クリーゼが認められた場合は投与を中止してください。

副作用発現時の用量調節基準(電子添文よりフローを作成)



Grade は CTCAE v4.0-JCOG に準じる。

注) 電子添文上の「副作用発現時の用量調節基準」における「上記以外の副作用」である。

*1 : BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

*2 : がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[Grade 分類(CTCAE v4.0-JCOG)]²⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
高血圧	前高血圧状態(収縮期血圧120-139mmHgまたは拡張期血圧80-89mmHg)	ステージ1の高血圧(収縮期血圧140-159mmHgまたは拡張期血圧90-99mmHg); 内科的治療を要する; 再発性または持続性(≧24時間); 症状を伴う>20mmHg(拡張期圧)の上昇または以前正常であった場合は>140/90mmHgへの上昇; 単剤の薬物治療を要する 小児: 再発性または持続性(≧24時間)の>ULNの血圧上昇; 単剤の薬物治療を要する	ステージ2の高血圧(収縮期血圧≧160mmHgまたは拡張期血圧≧100mmHg); 内科的治療を要する; 2種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する 小児: 成人と同じ	生命を脅かす (例: 悪性高血圧、一過性または恒久的な神経障害、高血圧クリーゼ); 緊急処置を要する 小児: 成人と同じ	死亡

8 出血

ビラフトビ

メクトビ

- 出血があらわれることがあります。
- 早期発見のために出血に関連する症状及び徴候について十分にモニタリングを行ってください。

発現状況及び転帰

【悪性黒色腫】 国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)において、COMBO 450群*1で報告された出血の副作用は9例(12件)に発現しており、転帰は回復11件、未回復1件でした。また、COMBO 450群*1の日本人集団(3例)において痔出血及び子宮出血が1例ずつ認められましたが、いずれもGrade 1又は2の有害事象でした。

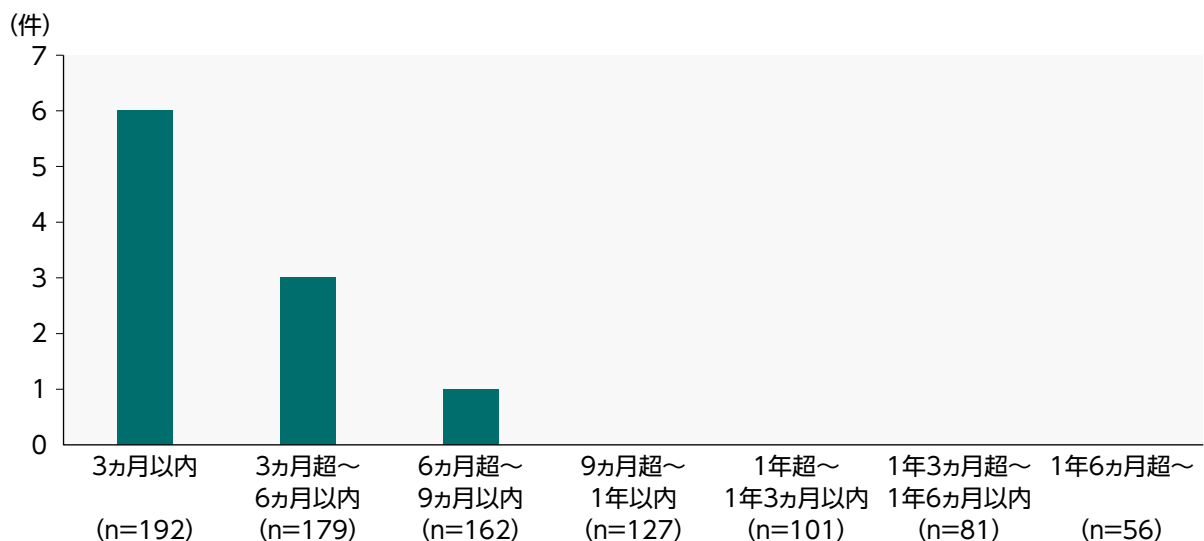
副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)					
	COMBO 450群*1 (n=192)		ビラフトビ群*2 (n=192)		ペムラフェニブ群*3 (n=186)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
出血	9 (4.7%)	1 (0.5%)	6 (3.1%)		3 (1.6%)	
胃腸出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)				
血精液症	1 (0.5%)					
血尿			2 (1.0%)		1 (0.5%)	
血便排泄	1 (0.5%)		1 (0.5%)			
子宮出血	1 (0.5%)					
歯肉出血	1 (0.5%)		1 (0.5%)			
痔出血	1 (0.5%)					
直腸出血	3 (1.6%)					
粘膜出血			1 (0.5%)			
鼻出血	1 (0.5%)		1 (0.5%)		1 (0.5%)	
閉経後出血					1 (0.5%)	

死亡例(Grade 5)は認められなかった。

*1：ビラフトビ(450mg)及びメクトビ(45mg×2)を併用投与した。 *2：ビラフトビ(300mg)を投与した。 *3：ペムラフェニブ(960mg×2)を投与した。

承認されたビラフトビの用法及び用量は、「ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

● COMBO 450群における副作用(出血)の発現時期



【結腸・直腸癌】 国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験) において、3群併用群*¹で報告された出血の副作用は14例(14件)に発現しており、転帰は回復13件、未回復1件でした。また、2群併用群*²では10例(10件)に出血が認められ、転帰は回復6件、未回復4件でした。なお、3群併用群の日本人集団(3例)において出血の発現は認められませんでした。

副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)					
	3群併用群* ¹ (n=222)		2群併用群* ² (n=216)		対照群* ³ (n=193)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
出血	14 (6.3%)	4 (1.8%)	10 (4.6%)		3 (1.6%)	
結膜出血			1 (0.5%)			
鼻出血	1 (0.5%)		6 (2.8%)		3 (1.6%)	
歯肉出血			2 (0.9%)			
胃腸出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)				
吐血	1 (0.5%)	1 (0.5%)				
血便排泄	3 (1.4%)		1 (0.5%)			
メレナ	2 (0.9%)	1 (0.5%)				
直腸出血	4 (1.8%)	1 (0.5%)				
網膜出血	1 (0.5%)					
血尿			1 (0.5%)			
腔出血			1 (0.5%)			
肛門出血	1 (0.5%)					

死亡例(Grade 5)は認められなかった。

*1：ピラフトビ(300mg)、メクトビ(45mg×2)及びセツキシマブを併用投与した。

*2：ピラフトビ(300mg)及びセツキシマブを併用投与した。

*3：イリノテカン及びセツキシマブ又は、FOLFIRI[イリノテカン、フォリン酸及びフルオロウラシル]及びセツキシマブを併用投与した。

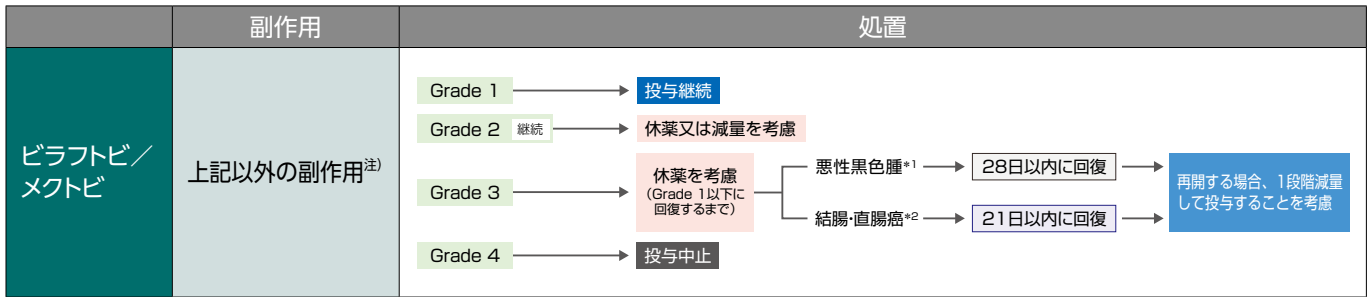
● 3群併用群における副作用(出血)の発現時期



対処法

出血が認められた場合は速やかに減量、休薬、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

副作用発現時の用量調節基準(電子添文よりフローを作成)



Grade は CTCAE v4.0-JCOG に準じる。

注)電子添文上の「副作用発現時の用量調節基準」における「上記以外の副作用」である。

*1 : BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

*2 : がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[Grade 分類(CTCAE v4.0-JCOG)]²⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
血尿	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	症状がある; 尿路カテーテル留置/膀胱洗浄を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	肉眼的血尿; 輸血/薬剤の静脈内投与/入院を要する; 待機的な内視鏡的処置/IVRによる処置/外科的処置を要する; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急のIVRによる処置または外科的処置を要する	死亡
子宮出血	画像検査で認められるわずかな出血; 治療を要さない	中等度の出血; 内科的治療を要する	高度の出血; 輸血を要する; IVRによる処置/内視鏡的処置を要する	生命を脅かす; 緊急の外科的処置を要する	死亡
痔出血、直腸出血	軽症; 治療を要さない	中等度の症状がある; 内科的治療または小規模な焼灼術を要する	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/待機的外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
鼻出血	軽度の症状がある; 治療を要さない	中等度の症状がある; 内科的治療を要する(例: 鼻タンポン、焼灼術、外用血管収縮薬)	輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する(例: 出血部位の止血)	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

悪性黒色腫

結腸・直腸癌

投与に際して

注意すべき副作用とその対策

副作用

Q & A

参考資料

9 腫瘍崩壊症候群

ビラフトビ

メクトビ

- 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります。
- 血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。

国内市販後発現症例の経過

年齢・性別：50歳代女性

使用理由：悪性黒色腫(原発巣:皮膚(体幹(臀部を含む))、表在拡大型、ステージIV、M分類:皮膚M1b)

副作用名：腫瘍崩壊症候群(3日目、回復)

(発現時期、転帰)

合併症：肺(胸膜)転移、B型肝炎ウイルスキャリア、左胸水

経過：【投与開始日】

BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対し、ビラフトビ(450mg)及び、メクトビ(90mg)の併用療法を開始。

【投与2日目】

ビラフトビ及びメクトビを2回投与後に両側中心性漿液性脈絡網膜症を認め、ビラフトビ及びメクトビを中止した。

【投与3日目】

朝に発熱、嘔気があり、採血で高カリウム、高尿酸血症、急性腎不全を発症しており、腫瘍崩壊症候群(TLS)と診断、HCUにて治療を行った。処置として、補液の負荷を行い、フェブキソスタット内服および利尿薬を投与開始。

【投与5日目】

腎機能や、尿酸、カリウム値の著明な改善を認めた。

【投与7日目】

腫瘍崩壊症候群は1週間ほどで改善、回復した。

【投与9日目】

CRP以外の臨床検査値は正常範囲内となった。両側中心性漿液性脈絡網膜症は回復した。

【投与10日目】

2段階減量でビラフトビ(200mg)及びメクトビ(30mg)で投与を再開した。

【投与24日目】

ビラフトビ(300mg)、メクトビ(60mg)へ変更した。

再開から3週間後、眼症状と腫瘍崩壊症候群の再発は認められなかった。

● 臨床検査値の推移

	投与開始日	投与3日目	投与5日目
クレアチニン(mg/dL)	0.55	3.12	1.04
尿酸(mg/dL)	4.5	12.4	3.9
K(mmol/L)	5.0	6.1	3.2
Ca(mg/dL)	8.4	7.8	—
無機リン(mg/dL)	4.3	9.8	—

● 腫瘍崩壊症候群の診断基準*1,2

腫瘍崩壊症候群の診断基準では、以下の4種類の代謝異常のうち2種類以上の異常が化学療法開始3日前から開始後7日以内に認められた場合をlaboratory TLS(LTLS)、さらに腎機能障害、不整脈、痙攣などを併発した場合、もしくは突然死した場合をclinical TLS(CTLTS)としています。

	LTLS	CTLTS
高尿酸血症	尿酸値>8mg/dL(成人) 尿酸値>基準値上限(小児)	—
高リン血症	リン>4.5mg/dL(成人) リン>6.5mg/dL(小児)	—
高カリウム血症	カリウム>6.0mEq/L	不整脈、突然死(高カリウム血症による)
低カルシウム血症	カルシウム<7.0mg/dLまたは イオン化カルシウム<1.12mmol/L	不整脈、突然死、痙攣、テタニーなどの 神経筋症状、低血圧、心不全(低カルシウム血症による)
急性腎障害	—	血清クレアチニン値: ベースラインから0.3mg/dLの上昇 (ベースライン不明の場合は基準上限の1.5倍を超える) または 尿量の減少:6時間尿<0.5mL/kg/時

● 予防・対処法*1

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください。

腫瘍崩壊症候群に対する具体的な予防法・治療法*は重篤副作用疾患別対応マニュアルを参照してください。

※: 水分負荷(補液)、利尿、アロプリノール(保険適用外)もしくはフェブキソスタット(保険適用あり)、ラスブリカーゼの投与、高カリウム血症への対処、乳酸アシドーシスの早期診断、血液浄化療法。

*1: 厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群 平成23年3月(平成30年6月改定)

*2: Howard, S. C., et al. The tumor lysis syndrome. New England Journal of Medicine, 364(19), 1844-1854, 2011.

【Grade 分類(CTCAE v5.0-JCOG)】³⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
腫瘍崩壊症候群	—	—	あり	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

3. 副作用

【悪性黒色腫】

国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301試験Part 1)¹⁾

いずれかの群で5%以上に発現した副作用

BRAF V600変異を有する局所進行切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301試験Part 1)において、COMBO 450群、ビラフトビ群、ベムラフェニブ群で、それぞれ192例中169例(88.0%)、192例中191例(99.5%)、186例中180例(96.8%)に副作用が発現しました。いずれかの投与群において、発現率5%以上の副作用を以下に示します。

	COMBO 450群	ビラフトビ群	ベムラフェニブ群
安全性評価対象例数	192例	192例	186例
副作用発現症例数 (%)	169(88.0)	191(99.5)	180(96.8)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)					
	COMBO 450群		ビラフトビ群		ベムラフェニブ群	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血液およびリンパ系障害	17(8.9)	3(1.6)	7(3.6)	5(2.6)	18(9.7)	5(2.7)
貧血	11(5.7)	2(1.0)	5(2.6)	4(2.1)	7(3.8)	2(1.1)
眼障害	78(40.6)	5(2.6)	36(18.8)	0(0.0)	41(22.0)	0(0.0)
霧視	18(9.4)	0(0.0)	3(1.6)	0(0.0)	3(1.6)	0(0.0)
網膜剥離	14(7.3)	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼乾燥	8(4.2)	0(0.0)	8(4.2)	0(0.0)	10(5.4)	0(0.0)
胃腸障害	101(52.6)	11(5.7)	103(53.6)	14(7.3)	99(53.2)	10(5.4)
悪心	59(30.7)	2(1.0)	56(29.2)	6(3.1)	49(26.3)	3(1.6)
下痢	52(27.1)	5(2.6)	16(8.3)	3(1.6)	44(23.7)	3(1.6)
嘔吐	31(16.1)	2(1.0)	31(16.1)	6(3.1)	19(10.2)	1(0.5)
腹痛	17(8.9)	3(1.6)	5(2.6)	1(0.5)	7(3.8)	0(0.0)
便秘	16(8.3)	0(0.0)	7(3.6)	0(0.0)	5(2.7)	0(0.0)
上腹部痛	15(7.8)	1(0.5)	12(6.3)	1(0.5)	6(3.2)	0(0.0)
口内炎	2(1.0)	0(0.0)	12(6.3)	1(0.5)	6(3.2)	1(0.5)
一般・全身障害および 投与部位の状態	82(42.7)	9(4.7)	108(56.3)	12(6.3)	98(52.7)	11(5.9)
疲労	48(25.0)	3(1.6)	47(24.5)	1(0.5)	46(24.7)	2(1.1)
無力症	26(13.5)	0(0.0)	29(15.1)	3(1.6)	25(13.4)	6(3.2)
発熱	13(6.8)	3(1.6)	19(9.9)	2(1.0)	29(15.6)	0(0.0)
末梢性浮腫	8(4.2)	1(0.5)	11(5.7)	0(0.0)	14(7.5)	0(0.0)
乾燥症	3(1.6)	0(0.0)	15(7.8)	0(0.0)	6(3.2)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2(1.0)	0(0.0)	3(1.6)	0(0.0)	18(9.7)	1(0.5)
サンバーン	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	17(9.1)	1(0.5)
臨床検査	80(41.7)	36(18.8)	51(26.6)	14(7.3)	61(32.8)	11(5.9)
血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	41(21.4)	10(5.2)	1(0.5)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	24(12.5)	13(6.8)	15(7.8)	6(3.1)	19(10.2)	6(3.2)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	16(8.3)	9(4.7)	7(3.6)	2(1.0)	12(6.5)	3(1.6)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)					
	COMBO 450群		ビラフトビ群		ベムラフェニブ群	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
血中アルカリ ホスファターゼ増加	13(6.8)	1(0.5)	5(2.6)	0(0.0)	7(3.8)	2(1.1)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	12(6.3)	3(1.6)	6(3.1)	0(0.0)	14(7.5)	3(1.6)
駆出率減少	10(5.2)	2(1.0)	3(1.6)	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中ビリルビン増加	2(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	10(5.4)	0(0.0)
体重減少	2(1.0)	0(0.0)	22(11.5)	2(1.0)	15(8.1)	0(0.0)
代謝および栄養障害	19(9.9)	3(1.6)	41(21.4)	4(2.1)	33(17.7)	2(1.1)
食欲減退	8(4.2)	0(0.0)	34(17.7)	1(0.5)	28(15.1)	1(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	69(35.9)	1(0.5)	120(62.5)	34(17.7)	97(52.2)	10(5.4)
関節痛	32(16.7)	0(0.0)	71(37.0)	14(7.3)	74(39.8)	9(4.8)
筋肉痛	20(10.4)	0(0.0)	50(26.0)	18(9.4)	27(14.5)	1(0.5)
筋痙縮	13(6.8)	0(0.0)	4(2.1)	0(0.0)	3(1.6)	0(0.0)
筋骨格痛	6(3.1)	0(0.0)	13(6.8)	3(1.6)	4(2.2)	0(0.0)
四肢痛	5(2.6)	0(0.0)	32(16.7)	1(0.5)	15(8.1)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の 新生物(嚢胞およびポリープ を含む)	26(13.5)	0(0.0)	43(22.4)	4(2.1)	62(33.3)	15(8.1)
脂漏性角化症	9(4.7)	0(0.0)	10(5.2)	0(0.0)	7(3.8)	0(0.0)
皮膚乳頭腫	8(4.2)	0(0.0)	15(7.8)	0(0.0)	28(15.1)	0(0.0)
ケラトアカントーマ	2(1.0)	0(0.0)	10(5.2)	0(0.0)	18(9.7)	6(3.2)
扁平上皮癌	1(0.5)	0(0.0)	2(1.0)	0(0.0)	10(5.4)	6(3.2)
神経系障害	53(27.6)	6(3.1)	83(43.2)	8(4.2)	49(26.3)	2(1.1)
頭痛	21(10.9)	1(0.5)	36(18.8)	3(1.6)	18(9.7)	0(0.0)
浮動性めまい	10(5.2)	2(1.0)	5(2.6)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)
味覚異常	10(5.2)	0(0.0)	21(10.9)	0(0.0)	16(8.6)	0(0.0)
錯感覚	4(2.1)	0(0.0)	10(5.2)	0(0.0)	9(4.8)	0(0.0)
精神障害	10(5.2)	1(0.5)	26(13.5)	4(2.1)	8(4.3)	0(0.0)
不眠症	2(1.0)	0(0.0)	17(8.9)	4(2.1)	5(2.7)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	103(53.6)	4(2.1)	183(95.3)	42(21.9)	165(88.7)	36(19.4)
脱毛症	25(13.0)	0(0.0)	97(50.5)	0(0.0)	64(34.4)	0(0.0)
発疹	23(12.0)	2(1.0)	37(19.3)	4(2.1)	51(27.4)	6(3.2)
過角化	20(10.4)	1(0.5)	65(33.9)	7(3.6)	46(24.7)	0(0.0)
皮膚乾燥	18(9.4)	0(0.0)	52(27.1)	0(0.0)	38(20.4)	0(0.0)
そう痒症	16(8.3)	0(0.0)	37(19.3)	1(0.5)	18(9.7)	0(0.0)
掌蹠角皮症	15(7.8)	0(0.0)	46(24.0)	3(1.6)	25(13.4)	2(1.1)
手掌・足底発赤知覚不全 症候群	13(6.8)	0(0.0)	95(49.5)	25(13.0)	23(12.4)	2(1.1)
毛孔性角化症	9(4.7)	0(0.0)	31(16.1)	0(0.0)	40(21.5)	0(0.0)
紅斑	8(4.2)	0(0.0)	21(10.9)	0(0.0)	26(14.0)	1(0.5)
光線過敏性反応	7(3.6)	1(0.5)	7(3.6)	0(0.0)	45(24.2)	2(1.1)
光線角化症	4(2.1)	0(0.0)	3(1.6)	0(0.0)	10(5.4)	0(0.0)
全身性そう痒症	4(2.1)	0(0.0)	15(7.8)	0(0.0)	16(8.6)	1(0.5)
全身性皮疹	2(1.0)	0(0.0)	12(6.3)	1(0.5)	17(9.1)	8(4.3)
斑状丘疹状皮疹	2(1.0)	0(0.0)	18(9.4)	1(0.5)	26(14.0)	8(4.3)

副作用器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現例数(%)					
	COMBO 450群		ビラフトビ群		ベムラフェニブ群	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
丘疹性皮膚疹	2(1.0)	0(0.0)	10(5.2)	0(0.0)	4(2.2)	0(0.0)
皮膚色素過剰	2(1.0)	0(0.0)	15(7.8)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)
皮膚剥脱	1(0.5)	0(0.0)	11(5.7)	0(0.0)	2(1.1)	0(0.0)
日光皮膚炎	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)	14(7.5)	0(0.0)
皮膚病変	0(0.0)	0(0.0)	8(4.2)	0(0.0)	10(5.4)	0(0.0)
血管障害	18(9.4)	5(2.6)	16(8.3)	2(1.0)	17(9.1)	5(2.7)
高血圧	12(6.3)	5(2.6)	4(2.1)	2(1.0)	11(5.9)	5(2.7)

有害事象は、MedDRA v19.0を用いて読み替え、Grade分類はCTCAE v4.03を用いて評価しました。

【結腸・直腸癌】

国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)⁴⁾

いずれかの群で5%以上に発現した副作用

一次治療又は二次治療後に進行したBRAF V600E遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)の無作為化パートにおいて、臨床検査値異常変動を含む副作用は、3剤併用群で93.7% (208/222例)、2剤併用群で88.4% (191/216例)、対照群で91.2% (176/193例)に認められました。いずれかの投与群において、発現率5%以上の副作用を以下に示します。

	3剤併用群 ^{*1}	2剤併用群 ^{*2}	対照群 ^{*3}
安全性評価対象例数	222例	216例	193例
副作用発現症例数 (%)	208 (93.7)	191 (88.4)	176 (91.2)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)					
	3剤併用群		2剤併用群		対照群	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
血液およびリンパ系障害	39 (17.6)	14 (6.3)	11 (5.1)	3 (1.4)	54 (28.0)	27 (14.0)
貧血	36 (16.2)	13 (5.9)	9 (4.2)	3 (1.4)	21 (10.9)	4 (2.1)
好中球減少症	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (18.1)	18 (9.3)
眼障害	55 (24.8)	1 (0.5)	16 (7.4)	1 (0.5)	5 (2.6)	0 (0.0)
霧視	21 (9.5)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	163 (73.4)	31 (14.0)	94 (43.5)	8 (3.7)	129 (66.8)	26 (13.5)
下痢	118 (53.2)	22 (9.9)	40 (18.5)	2 (0.9)	85 (44.0)	16 (8.3)
悪心	79 (35.6)	7 (3.2)	44 (20.4)	1 (0.5)	70 (36.3)	1 (0.5)
嘔吐	57 (25.7)	4 (1.8)	27 (12.5)	2 (0.9)	38 (19.7)	4 (2.1)
口内炎	27 (12.2)	1 (0.5)	7 (3.2)	0 (0.0)	41 (21.2)	4 (2.1)
便秘	16 (7.2)	0 (0.0)	6 (2.8)	0 (0.0)	10 (5.2)	0 (0.0)
腹痛	15 (6.8)	2 (0.9)	11 (5.1)	0 (0.0)	14 (7.3)	1 (0.5)
上腹部痛	5 (2.3)	0 (0.0)	4 (1.9)	1 (0.5)	10 (5.2)	0 (0.0)
一般・全身障害および 投与部位の状態	112 (50.5)	12 (5.4)	90 (41.7)	9 (4.2)	93 (48.2)	13 (6.7)
疲労	61 (27.5)	3 (1.4)	49 (22.7)	5 (2.3)	42 (21.8)	5 (2.6)
無力症	36 (16.2)	7 (3.2)	22 (10.2)	2 (0.9)	43 (22.3)	8 (4.1)
発熱	16 (7.2)	1 (0.5)	15 (6.9)	2 (0.9)	12 (6.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	50 (22.5)	3 (1.4)	26 (12.0)	1 (0.5)	27 (14.0)	1 (0.5)
爪囲炎	16 (7.2)	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)	16 (8.3)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	12 (5.4)	3 (1.4)	4 (1.9)	1 (0.5)	4 (2.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	10 (4.5)	1 (0.5)	20 (9.3)	2 (0.9)	13 (6.7)	1 (0.5)
注入に伴う反応	5 (2.3)	1 (0.5)	19 (8.8)	2 (0.9)	13 (6.7)	1 (0.5)
臨床検査	53 (23.9)	14 (6.3)	18 (8.3)	3 (1.4)	41 (21.2)	21 (10.9)
血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	16 (7.2)	7 (3.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	13 (5.9)	1 (0.5)	4 (1.9)	0 (0.0)	5 (2.6)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	12 (5.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

悪性黒色腫

結腸・直腸癌

投与に際して

注意すべき副作用とその対策

副作用

Q & A

参考資料

3. 副作用

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)					
	3剤併用群		2剤併用群		対照群	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
好中球数減少	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	20 (10.4)	15 (7.8)
白血球数減少	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (7.3)	8 (4.1)
代謝および栄養障害	57 (25.7)	11 (5.0)	47 (21.8)	5 (2.3)	51 (26.4)	7 (3.6)
食欲減退	35 (15.8)	2 (0.9)	29 (13.4)	0 (0.0)	36 (18.7)	3 (1.6)
低マグネシウム血症	16 (7.2)	3 (1.4)	12 (5.6)	1 (0.5)	12 (6.2)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	43 (19.4)	1 (0.5)	55 (25.5)	2 (0.9)	10 (5.2)	0 (0.0)
関節痛	17 (7.7)	0 (0.0)	25 (11.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
筋痙縮	16 (7.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)
筋肉痛	12 (5.4)	0 (0.0)	21 (9.7)	1 (0.5)	3 (1.6)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の 新生物 (嚢胞およびポリープ を含む)	1 (0.5)	0 (0.0)	44 (20.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	1 (0.5)	0 (0.0)	29 (13.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	47 (21.2)	4 (1.8)	49 (22.7)	5 (2.3)	20 (10.4)	0 (0.0)
頭痛	12 (5.4)	0 (0.0)	23 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚異常	11 (5.0)	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)	6 (3.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	176 (79.3)	12 (5.4)	149 (69.0)	3 (1.4)	134 (69.4)	12 (6.2)
び瘡様皮膚炎	107 (48.2)	5 (2.3)	60 (27.8)	1 (0.5)	75 (38.9)	5 (2.6)
発疹	42 (18.9)	1 (0.5)	25 (11.6)	0 (0.0)	26 (13.5)	3 (1.6)
皮膚乾燥	37 (16.7)	2 (0.9)	21 (9.7)	0 (0.0)	13 (6.7)	1 (0.5)
手掌・足底発赤知覚不全 症候群	28 (12.6)	0 (0.0)	9 (4.2)	1 (0.5)	13 (6.7)	0 (0.0)
そう痒症	22 (9.9)	0 (0.0)	16 (7.4)	0 (0.0)	8 (4.1)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	18 (8.1)	0 (0.0)	14 (6.5)	0 (0.0)	11 (5.7)	0 (0.0)
皮膚亀裂	14 (6.3)	1 (0.5)	5 (2.3)	0 (0.0)	9 (4.7)	0 (0.0)
脱毛症	4 (1.8)	0 (0.0)	6 (2.8)	0 (0.0)	17 (8.8)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	1 (0.5)	0 (0.0)	14 (6.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (0.5)	0 (0.0)	11 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

有害事象は、MedDRA v21.0を用いて読み替え、Grade分類はCTCAE v4.03を用いて評価しました。

*1：ビラフトビ(300mg)、メフトビ(45mg×2)及びセツキシマブを併用投与した。

*2：ビラフトビ(300mg)及びセツキシマブを併用投与した。

*3：イリノテカン及びセツキシマブ又は、FOLFIRI [イリノテカン、フォリン酸及びフルオロウラシル]及びセツキシマブを併用投与した。

Q1 食事の影響を受けるのか？

A1 ビラフトビカプセル

ビラフトビカプセルの用法及び用量に食事条件は規定していません。

参考情報

エンコラフェニブの T_{max} の中央値は、空腹時投与及び高脂肪食後投与で、それぞれ1.5及び3.5時間でした。また、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるエンコラフェニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ0.640[0.577, 0.709]及び0.959[0.916, 1.00]でした。高脂肪食の摂取により、胃内容排泄速度が低下し、 T_{max} の遅延及び C_{max} の低下が認められた可能性はあります。しかしながら、 C_{max} の変動係数(空腹時投与及び高脂肪食後投与でそれぞれ31.8及び36.4%)を考慮すると、食後投与による C_{max} の低下が臨床使用時に問題となる可能性は低く、ビラフトビカプセルの用法及び用量において食事条件を規定していません。

メクトビ錠

メクトビ錠の用法及び用量に食事条件は規定していません。

参考情報

ビニメチニブの T_{max} の中央値は、空腹時投与、高脂肪食後投与及び低脂肪食後投与で、それぞれ0.875、2.03及び1.25時間でした。空腹時投与と比較して食後投与で T_{max} が遅延した理由について、食事の摂取による胃内容排泄速度の低下に起因すると考えています。また、空腹時投与に対する①高脂肪食後投与又は②低脂肪食後投与におけるビニメチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ①0.828[0.713, 0.962]及び0.993[0.929, 1.06]並びに②1.29[1.11, 1.50]及び1.00[0.935, 1.07]でした。このことより、メクトビ錠の用法及び用量において食事条件を規定していません。

Q2 飲み忘れた際の対処法は？

A2 ビラフトビカプセル

飲み忘れに気付いた時間が、次回の投与まで12時間以上ある場合には、すぐに投与してください。ただし、12時間未満の場合は、次回の投与時間に1回分だけ投与してください。

メクトビ錠

飲み忘れに気付いたら、すぐに投与してください。ただし、次回の投与時間が近い場合は、次回の投与時間に1回分だけ投与してください。

Q3 副作用発現時は、どちらの薬剤を減量、休薬又は中止したらいいのか？

A3 原則として、各薬剤の電子添文の「副作用発現時の用量調節基準」に従い、薬剤を減量、休薬又は中止してください。

5. 参考資料

[悪性黒色腫]

国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301試験Part 1)¹⁾

一部承認外の成績を含みますが、承認時の評価資料ですのでご紹介します。

1 臨床試験成績

試験概要

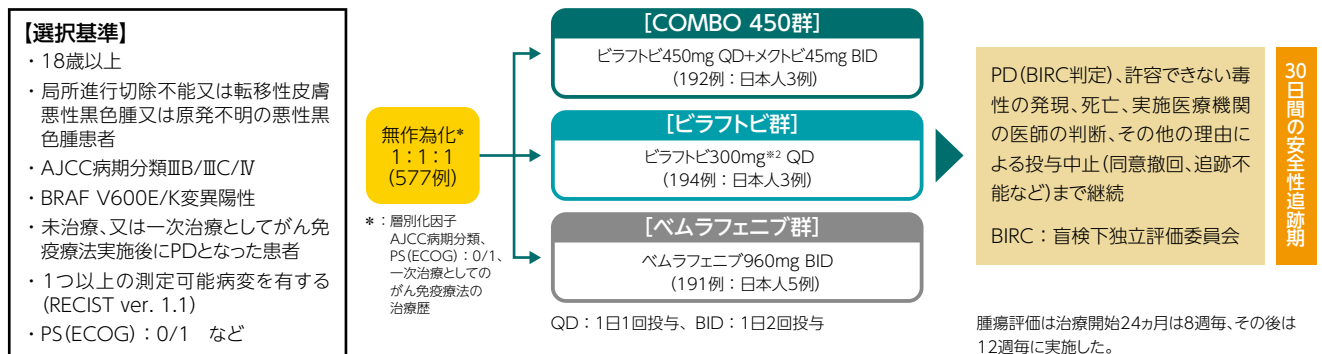
目的: 局所進行切除不能又は転移性のBRAF V600変異陽性悪性黒色腫の患者を対象に、ビラフトビ・メクトビの併用療法が、ベムラフェニブと比較して無増悪生存期間(PFS)を延長するかを検証し、安全性について検討する。

試験デザイン: 国際共同非盲検無作為化比較第Ⅲ相試験、多施設共同、並行群間比較、2パート

対象: 局所進行切除不能又は転移性のBRAF V600E/K変異^{*1}陽性悪性黒色腫の被験者 577例(日本人患者11例を含む)

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

投与方法:



評価項目:

【有効性】 主要評価項目 盲検下独立評価委員会 (BIRC) 判定による無増悪生存期間 (PFS) [COMBO 450群 vs. ベムラフェニブ群]
副次評価項目 BIRC判定によるPFS [COMBO 450群 vs. ビラフトビ群] など

【安全性】 有害事象、重篤な有害事象 など

解析計画:

【有効性】

主要評価項目 無増悪生存期間 (PFS) は、片側2.5%累積有意水準で層別log-rank検定によりCOMBO 450群とベムラフェニブ群のPFSの分布を解析した。なお、PFSはBIRCの中央判定による盲検下腫瘍評価データを用い、Full Analysis Set (FAS) にて実施した。また、無作為化した日からPDが最初に記録された日まで、又は死亡日までのいずれか早い方の期間と定義した。解析のデータカットオフ時点まで、又は新規の抗腫瘍治療開始時までイベントが発生しない場合は、最終腫瘍評価日で打ち切りとした。

【安全性】

すべての安全性の解析はSafety Setを用いて実施した。有害事象はMedDRA/J (ICH国際医薬用語集日本語版) Ver.19.0を用いて読み替えた。有害事象のGrade分類はCTCAE ver. 4.03を用いて評価した。Grade 5は使用しないこととした。

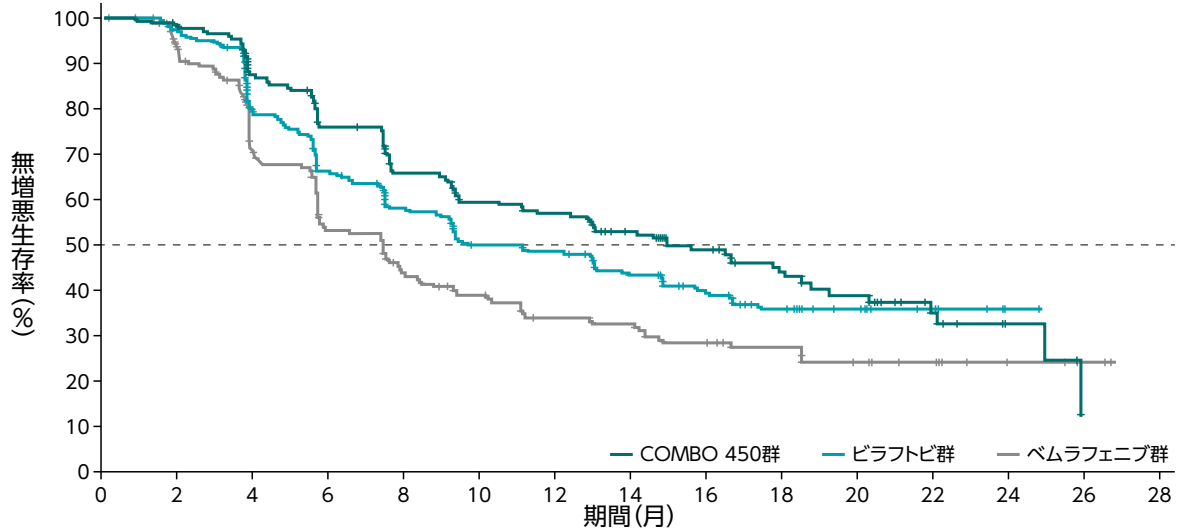
^{*2}: 承認されたビラフトビの用法及び用量は、「ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

有効性

■ 無増悪生存期間 (PFS)

BIRCの中央判定による無増悪生存期間の中間解析結果について、COMBO 450群のベムラフェニブ群に対するハザード比(HR)は0.54 [95%CI(0.41~0.71)、層別log-rank検定、 $p < 0.0001$]であり、COMBO 450群でPFSの統計学的に有意な延長が検証されました。PFSの中央値(95%CI)はCOMBO 450群で14.9ヵ月(95%CI: 11.0~18.5)、ベムラフェニブ群で7.3ヵ月(95%CI: 5.6~8.2)でした。

● PFS(BIRC判定)のKaplan-Meier曲線



at risk数

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
COMBO 450群	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0	
ビラフトビ群	194	162	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0	
ベムラフェニブ群	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3	0

(ビラフトビ、メクトビ電子添文「臨床成績」参照)

安全性

臨床検査値異常変動を含む副作用は、COMBO 450群で88.0% (169/192例)、ビラフトビ群99.5% (191/192例)、ベムラフェニブ群96.8% (180/186例)に認められました。

主な副作用は、COMBO 450群で悪心30.7% (59例)、下痢27.1% (52例)、疲労25.0% (48例)、血中CK (CPK) 増加21.4% (41例)でした。ビラフトビ群では脱毛症50.5% (97例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群49.5% (95例)、関節痛37.0% (71例)、過角化33.9% (65例)、悪心29.2% (56例)、皮膚乾燥27.1% (52例)、筋肉痛26.0% (50例)、疲労24.5% (47例)、掌蹠角皮症24.0% (46例)でした。またベムラフェニブ群では関節痛39.8% (74例)、脱毛症34.4% (64例)、発疹27.4% (51例)、悪心26.3% (49例)、疲労24.7% (46例)、過角化24.7% (46例)、光線過敏性反応24.2% (45例)、下痢23.7% (44例)、毛孔性角化症21.5% (40例)、皮膚乾燥20.4% (38例)でした。

投与中止に至った副作用は、COMBO 450群で6.3% (12/192例)、ビラフトビ群9.9% (19/192例)、ベムラフェニブ群14.0% (26/186例)に認められ、主な副作用(1.0%以上)は、COMBO 450群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各2.1% (4例)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加1.0% (2例)、ビラフトビ群では手掌・足底発赤知覚不全症候群2.6% (5例)、嘔吐1.6% (3例)、下痢、顔面麻痺、過敏症及び駆出率減少各1.0% (2例)、ベムラフェニブ群では関節痛、光線過敏性反応及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各1.6% (3例)、発疹、肝毒性、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各1.1% (2例)でした。

重篤な副作用は、COMBO 450群10.9% (21/192例)、ビラフトビ群17.2% (33/192例)、ベムラフェニブ群13.4% (25/186例)に認められました。主な副作用(1.0%以上)は、COMBO 450群では腹痛、貧血及び浮動性めまい各1.0% (2例)、ビラフトビ群では悪心、発熱、嘔吐及び顔面麻痺各1.6% (3例)、背部痛、脱水、顔面不全麻痺、高血糖、悪性黒色腫、筋肉痛及び疼痛各1.0% (2例)、ベムラフェニブ群では関節痛1.6% (3例)、全身健康状態低下、発疹及び扁平上皮癌各1.1% (2例)でした。

死亡に至った副作用はCOMBO 450群で死亡・自殺既遂が各1例認められました。

参考情報:ビラフトビ単独投与時の用量制限毒性

国際共同第I相試験 (CLGX818X2101)

BRAF V600変異を有する局所進行又は転移性の悪性黒色腫患者54例を対象に、ビラフトビ50~700mgを1日1回又は75~150mgを1日2回反復経口投与した用量漸増フェーズと、局所進行又は転移性の悪性黒色腫患者もしくは転移性の大腸がん患者53例を対象にビラフトビ300又は450mg 1日1回反復経口投与した用量拡大フェーズにおいて安全性及び忍容性を評価しました。その結果、用量拡大フェーズのビラフトビ450mg投与を受けた最初の被験者34例中、10例が初回サイクル中に用量制限毒性(DLT)を発現したと判断され、このうち7例は本剤300mgへの減量が必要でした。10例に発現したDLTとして、筋肉痛(7件)、関節痛(5件)、疲労(3件)、無力症(2件)、不眠症(2件)、骨痛(1件)、嘔吐(1件)、第7脳神経麻痺(1件)及び頭痛(1件)^{*1}が確認されました。

※1:頭痛(1件)は、後にビラフトビとの因果関係が否定されたため、最終的なDLT発現患者数は9例であった。

承認されたビラフトビの用法及び用量は、「ピニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」です。

[悪性黒色腫]

国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301試験Part 1)¹⁾

2 検査スケジュール

局所進行切除不能又は転移性のBRAF V600変異陽性悪性黒色腫の患者を対象とした国際共同非盲検無作為比較第Ⅲ相試験において実施された検査スケジュールをご紹介します。

● 実施された検査スケジュール(一部抜粋)

※1サイクルは28日

項目	試験日 スクリーニング期 (Day -21~-1)	治療期											後観察期		追跡 調査		
		サイ クル 1	サイ クル 2	サイ クル 3	サイ クル 4	サイ クル 5	サイ クル 6	サイ クル 7	サイ クル 8	サイ クル 9	以降の サイ クル	治療期 終了時	30日間の 安全性 観察期間	評価 終了時			
		Day 1	Day 29	Day 57	Day 85	Day 113	Day 141	Day 169	Day 197	Day 225	Day253 +28日毎						
身体検査 (身長、体重含む)、 バイタルサイン	○ ¹	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
ECOG performance Status	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
眼科学的検査 ²	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
皮膚検査 ³		○		○		○		○		○		○	○ ⁴	○	○		
血液学的検査、 血液生化学的検査、 心筋/筋肉酵素	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
画像検査 (胸部・腹部・骨盤 のCT/MRI等)	○			○		○		○		○		○		○ ⁵			
心画像検査	○		○	○		○		○		○		○	○ ⁶	○	○		
12誘導心電図	○ ⁷	○ ⁸	○	○		○		○		○		○	○ ⁶	○	○		

眼科学的検査：細隙灯検査を含む前眼部検査、視力検査、視野検査、眼圧検査

中心性漿液性脈絡網膜症(CSR)や網膜静脈閉塞症(RVO)といった網膜異常が疑われる場合は倒像鏡検査

血液学的検査：赤血球数、白血球数(及び分画：好中球(ANC)、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット

血液生化学的検査：アルブミン、総タンパク質、リン酸塩、血糖値、ALP、BUN又は尿素、尿酸、Na、K、Mg、Ca、ALT、AST、重炭酸塩/CO₂、γ-GTP、総ビリルビン、直接及び間接ビリルビン、血清クレアチニン、LDH

心筋/筋肉酵素：トロポニン、クレアチンキナーゼ

心画像検査：MUGAスキャン又は心エコー

1. 身長はスクリーニング時のみ実施

2. 併用群では全例に実施。ビラフトビ群又はベムラフェニブ群では、スクリーニング時に網膜異常があった患者のみ実施。ただし、ビラフトビ群又はベムラフェニブ群では、スクリーニング時に網膜異常がなかった患者については、スクリーニング時、サイクル4及び7の1日目、サイクル10以降は12週毎に実施

3. 治験実施施設にて検査を実施。皮膚専門家による検査及び皮膚生検は、上記に限らず臨床に必要な場合のみ実施

4. 2サイクル毎に実施

5. 最初の24ヵ月間(105週まで)は8週毎、以降は進行又は治療期終了時まで12週毎に実施

6. 12週毎に実施

7. 5分間隔で3回繰り返し測定

8. 併用群のみ、投与1.5時間後に実施

[悪性黒色腫]

国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301試験Part 1)¹⁾

3 患者の選択基準及び除外基準

BRAF V600変異を有する局所進行切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において用いられた患者の選択基準及び除外基準をご紹介します。

● 選択基準 (抜粋)

以下のすべての選択基準を満たす患者を登録しました。

1. 文書による同意取得が得られた患者
2. 18歳以上の男女
3. 局所進行切除不能又は転移性の皮膚悪性黒色腫若しくは原発不明の悪性黒色腫 (AJCCステージⅢB、ⅢC及びⅣ) と組織学的に確定診断された患者
4. 中央判定により、登録前の腫瘍組織にBRAF V600E又はV600K変異を有することが確認された患者
5. 未治療の患者又は局所進行切除不能若しくは転移性の悪性黒色腫に対する一次治療としての免疫療法実施後に疾患が進行した患者
6. 固形がんの治療効果判定基準 (RECIST) ガイドライン1.1版に基づき、放射線画像評価、画像評価により測定可能な病変を有する患者
7. ECOG Performance statusが0又は1の患者
8. 骨髄、臓器機能及び臨床検査値が以下の基準を満たす患者
 - ・好中球数 (ANC) : $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - ・輸血なしのヘモグロビン (Hgb) : $\geq 9.0g/dL$
 - ・輸血なしの血小板数 (PLT) : $\geq 100 \times 10^9/L$
 - ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) : $\leq 2.5 \times$ 基準値上限 (ただし、肝転移の患者は $\leq 5 \times$ 基準値上限)
 - ・総ビリルビン (TBL) : $\leq 2 \times$ 基準値上限
 - ・クレアチニン : $\leq 1.5mg/dL$ 、又はクレアチニンクリアランス計算値 (Cockcroft-Gault 式) : $\geq 50mL/min$
9. 心機能が以下の基準を満たす患者
 - ・左室駆出率 (LVEF) : $\geq 50\%$ [マルチゲート (MUGA) スキャン又は心エコーによる測定]
 - ・ベースラインの心拍数で補正したQT間隔 (QTc) の3回測定した平均値 : $\leq 480ms$
10. 経口薬の投与が可能な患者
12. 投与開始前72時間以内の血清β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査で陰性の患者 (妊娠する可能性のある女性患者のみ)

● 除外基準 (抜粋)

以下のいずれかの基準に該当する患者は除外しました。

1. 未治療の中枢神経系 (CNS) 病変を有する患者。ただし、a) 確認されているすべてのCNS病変が放射線療法又は手術で治療されている患者、b) 4週間以上CNSに進行 (PD) を示す所見が認められない患者の登録は可能とし、c) 患者は3週間以上の副腎皮質ステロイド療法の中止を必要とする。
2. ブドウ膜悪性黒色腫及び粘膜炎悪性黒色腫の患者
3. 軟膜・髄膜転移歴のある患者
4. 網膜静脈閉塞症 (RVO) の既往歴又は所見がある若しくは

- RVOの危険因子を有する患者 (コントロール不良の緑内障又は高眼圧症、過粘稠度症候群又は凝固亢進症候群の既往歴など)
5. 同種骨髄移植又は臓器移植の治療歴を有する患者
6. ギルバート症候群の既往歴を有する患者
7. 以下の例外を除く悪性腫瘍歴又は所見を有する患者
 - ・適切に治療された基底細胞がん又は皮膚扁平上皮がん (試験の登録前に十分な創傷治療が必要)
 - ・治療的治療を受け、本試験前3年以上再発所見が認められない子宮頸部上皮内がんの患者
 - ・治療的治療を受け、試験登録前3年以上の再発所見が認められないその他の固形がんの患者
8. BRAF阻害剤 (ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、ビラフトビ、XL281/BMS-908662など) 及び/又はMEK阻害剤 (トラメチニブ、AZD6244、メクトビ、GDC-0973、RDEA119など) の治療歴を有する患者
9. 全身化学療法、広範な放射線療法又は免疫療法以外の治療薬、若しくは2回以上の免疫療法による治療歴のある局所進行切除不能又は転移性悪性黒色腫の患者
10. 以下のいずれかの心血管機能障害又は臨床的に重要な心血管疾患を有する患者
 - ・スクリーニング前6ヵ月未満の急性冠症候群 (心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈バイパス移植、冠動脈血管形成術、冠動脈ステント留置など) の既往歴を有する患者
 - ・心房細動及び発作性上室性頻脈を除き、症候性慢性心不全の病歴又は所見があり、スクリーニング前6ヵ月未満に臨床的に重要な心不整脈及び/又は伝導異常の症状を有する患者
11. 治療実施にもかかわらず、コントロール不良の動脈性高血圧を有する患者
12. ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、活動性B型肝炎及び/又は活動性C型肝炎感染による血清検査陽性の患者
13. クレアチンキナーゼ (CK) の上昇を伴う神経筋障害 (炎症性ミオパチー、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症など) を有する患者
14. 試験薬投与開始後に新たに激しい運動療法を開始する予定の患者
15. 胃腸機能障害 (活動性潰瘍性疾患、コントロール不良の悪心、嘔吐、下痢、吸収不良症候群) を有する患者
17. 試験薬投与開始前3週間以内に大手術又は放射線療法を受けた患者又はその処置の副作用から回復していない患者
22. チトクロームP450 (CYP) 3A4の強力な阻害剤であることが知られている非局所的薬剤を使用している患者。しかし、無作為化の3日以上前に、治療を中止するか又は別の薬剤に切り替えた患者は適格とする。

[結腸・直腸癌]

国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)⁴⁾

1 臨床試験成績

試験概要

目的：一次治療又は二次治療後に増悪したBRAF V600E変異^{*1}を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン+セツキシマブ又はFOLFIRI (5-フルオロウラシル [5-FU]+フォリン酸 [FA]^{**2}+イリノテカン)+セツキシマブと比較して、ピラフトビ+メクトビ+セツキシマブの併用投与で、全生存期間 (OS) が延長し、良好な奏効率 (ORR) が得られるかを検証する。また、安全性について検討する。

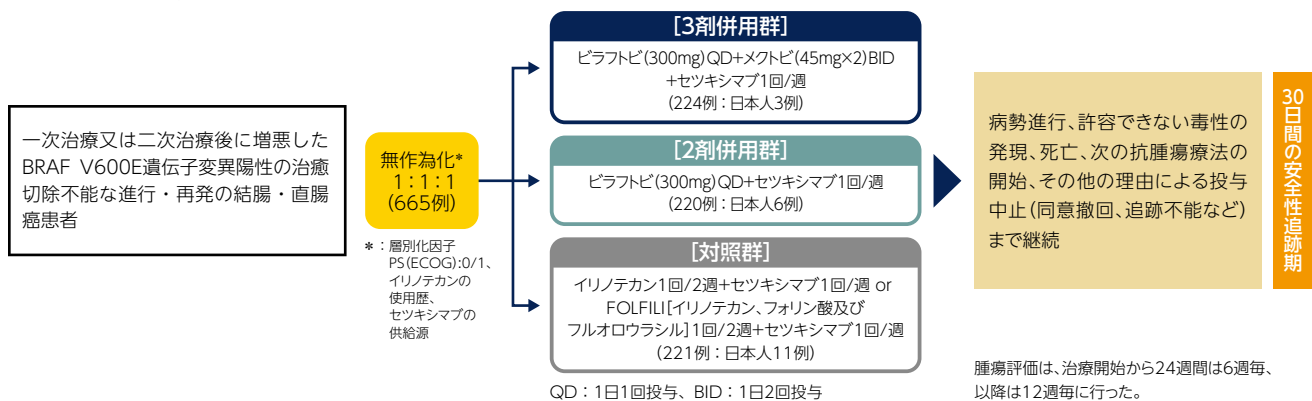
※1：中央判定にて検査された。

※2：国内の患者に対しては、本邦で承認されている成分であるレボホリナートを投与した。

試験デザイン：多施設共同非盲検無作為化第Ⅲ相試験

対象：一次治療又は二次治療後に増悪したBRAF V600E遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者665例 (日本人患者20例を含む)

投与方法：



評価項目：

【主要評価項目】 OS [3剤併用群 vs. 対照群]、盲検下独立評価委員会 (BICR) 判定による ORR [3剤併用群 vs. 対照群]

【重要な副次評価項目】 OS [2剤併用群 vs. 対照群]

【その他の副次評価項目】 BICR判定による ORR [2剤併用群 vs. 対照群]、無増悪生存期間 (PFS) [3剤併用群 vs. 対照群] 及び [2剤併用群 vs. 対照群]、奏効までの期間 (TTR) [3剤併用群 vs. 対照群] 及び [2剤併用群 vs. 対照群]、奏効期間 (DOR) [3剤併用群 vs. 対照群] 及び [2剤併用群 vs. 対照群]、患者報告アウトカム[†]の明らかな増悪までの期間 [3剤併用群 vs. 対照群] 及び [2剤併用群 vs. 対照群] など

【安全性】 有害事象、重篤な有害事象 など

†：EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire) 全般的健康状態スコア

FACT-C (Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal) 機能的健康感スコア

EQ-5D-5L (EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination) 視覚的アナログ尺度

解析計画：

有効性の解析はResponse Efficacy Set (RES；最初に無作為化された330例と、330例目の患者と同日に無作為化された追加患者1例で構成)、又はFull Analysis Set (FAS) を用いて実施した。

主要評価項目であるBICR判定によるORR (3剤併用群 vs. 対照群) の解析は、層別因子[‡]を用いてCochran-Mantel-Haenszel検定により解析した。有意差 ($p < 0.005$) が認められた場合は、事前に規定したfallback法に基づき、OS (3剤併用群 vs. 対照群) を片側2.5%有意水準で層別log-rank検定により解析した。

第一種の過誤率を制御するため、階層検定を用いたゲートキーピング法を実施した。OS (3剤併用群 vs. 対照群) の中間解析時に有意差が認められた場合は、片側2.5%有意水準を用いて以下の順に有意差検定を実施することとした。

- 1) OS (2剤併用群 vs. 対照群)
- 2) BICR判定によるORR (2剤併用群 vs. 対照群)
- 3) BICR判定によるPFS (3剤併用群 vs. 対照群)
- 4) BICR判定によるPFS (2剤併用群 vs. 対照群)

ORR：群間比較は層別因子[‡]を用いてCochran-Mantel-Haenszel検定により解析し、95%信頼区間はClopper-Pearson法を用いて推定した。抗腫瘍効果は、RECIST ver 1.1に基づくBICR及び治験責任医師判定で評価した。

OS、PFS：群間比較は層別因子[‡]を用いて層別log-rank検定により解析した。ハザード比は層別因子[‡]を用いて層別Cox回帰モデルで推定し、OSの95%信頼区間はWald法を用いて推定した。

患者報告アウトカム：各指標が10%悪化するまでの期間を層別因子[‡]を用いたCox回帰モデルにより解析し、ハザード比と95%信頼区間を推定した。

‡： PS (ECOG) [0, 1]、イリノテカンの使用歴 [あり、なし]、セツキシマブの供給源 [米国承認、欧州承認]

有効性

■ ORR (BICR判定)

[3剤併用群 vs. 対照群] (RES) (主要評価項目)

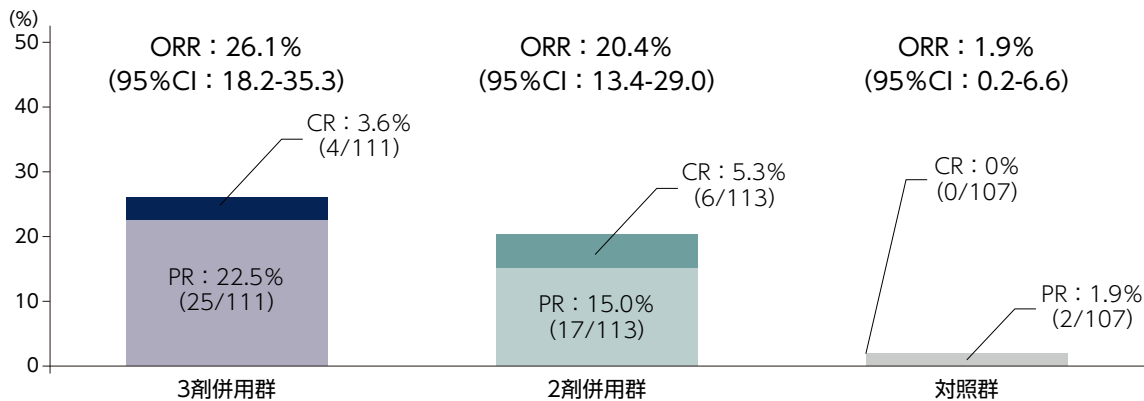
[2剤併用群 vs. 対照群] (RES) (その他の副次評価項目)

BICR判定によるORRは対照群に対し、3剤併用群及び2剤併用群のいずれにおいても、有意に高値となることが検証されました(2019年2月11日データカットオフ)。

最良総合効果	例数(%)		
	3剤併用群(n=111)	2剤併用群(n=113)	対照群(n=107)
CR	4 (3.6)	6 (5.3)	0
PR	25 (22.5)	17 (15.0)	2 (1.9)
SD	41 (36.9)	57 (50.4)	26 (24.3)
PD	11 (9.9)	8 (7.1)	36 (33.6)
Non-CR/Non-PD	6 (5.4)	4 (3.5)	5 (4.7)
NE	24 (21.6)	21 (18.6)	38 (35.5)
奏効(CR+PR) (奏効率[95%CI*1](%))	29 (26.1[18.2, 35.3])	23 (20.4[13.4, 29.0])	2 (1.9[0.2, 6.6])
p値(片側)*2	<0.0001*3	<0.0001*4	

*1 : Clopper-Pearson法、*2 : ECOG PS (0, 1)、イリノテカンによる治療歴(あり、なし)及びセツキシマブの供給源(米国、欧州)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定(対照群との比較)、*3 : 有意水準(片側)0.005、*4 : 有意水準(片側)0.025

● ORR (CR+PR) (BICR判定) [3剤併用群 vs. 2剤併用群 vs. 対照群]



(参考)

■ ORR (BICR判定)

有効性については、事前に想定された解析ではなかったものの、FASの全患者が6ヵ月以上の観察期間を経過した時点における追加解析を実施しました。6ヵ月以上の観察期間を経過した時点においても、BICR判定によるORRは、中間解析結果(2019年2月11日データカットオフ)と明確な差異は認められませんでした(2019年8月15日データカットオフ)。

最良総合効果	例数(%)		
	3剤併用群(n=224)	2剤併用群(n=220)	対照群(n=221)
CR	8 (3.6)	7 (3.2)	0
PR	52 (23.2)	36 (16.4)	4 (1.8)
SD	98 (43.8)	117 (53.2)	59 (26.7)
PD	24 (10.7)	21 (9.5)	82 (37.1)
Non-CR/Non-PD	10 (4.5)	7 (3.2)	6 (2.7)
NE	32 (14.3)	32 (14.5)	70 (31.7)
奏効(CR+PR) (奏効率[95%CI*1](%))	60 (26.8[21.1, 33.1])	43 (19.5[14.5, 25.4])	4 (1.8[0.5, 4.6])
p値(片側)*2	<0.0001	<0.0001	

*1 : Clopper-Pearson法、*2 : ECOG PS (0, 1)、イリノテカンによる治療歴(あり、なし)及びセツキシマブの供給源(米国、欧州)を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定(対照群との比較)

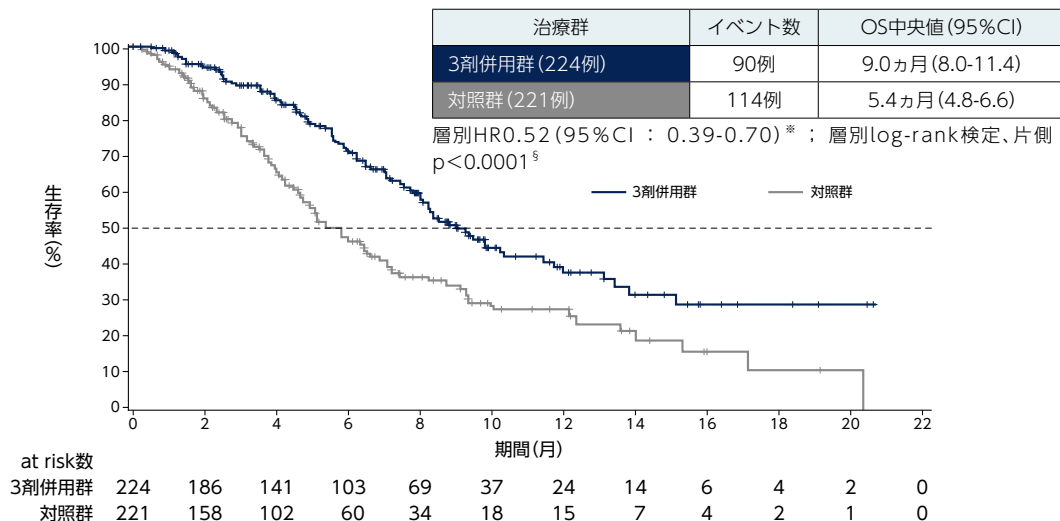
OS

[3剤併用群 vs. 対照群] (FAS) (主要評価項目)

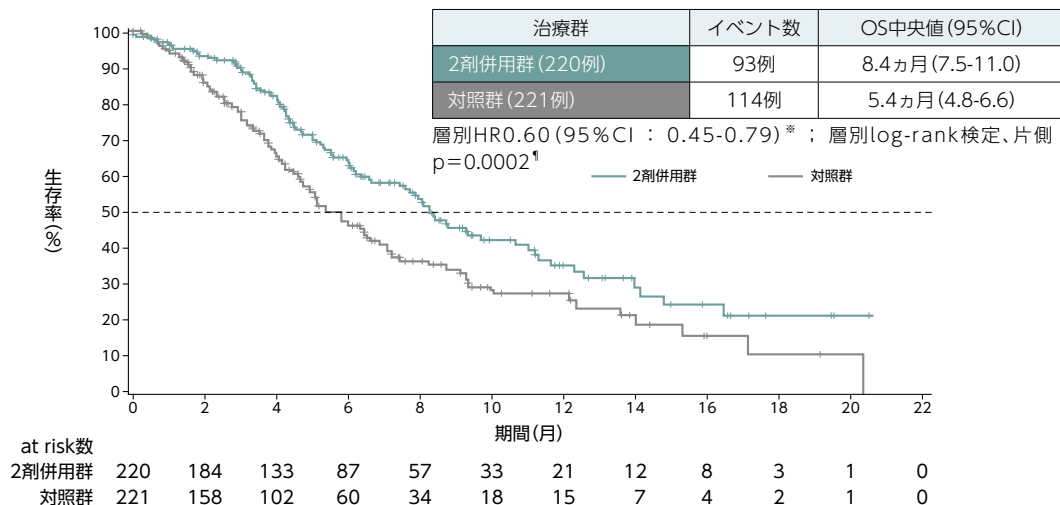
[2剤併用群 vs. 対照群] (FAS) (重要な副次評価項目)

3剤併用群及び2剤併用群において、対照群に対しOSの有意な延長が認められました(2019年2月11日データカットオフ)。

● OSのKaplan-Meier曲線[3剤併用群 vs. 対照群]



● OSのKaplan-Meier曲線[2剤併用群 vs. 対照群]



※ : 層別化因子のECOG PS、イリノテカンの使用歴、セツキシマブの供給源にて調整し、層別Cox回帰モデルを用いて推定

§ : 層別化因子のECOG PS、イリノテカンの使用歴、セツキシマブの供給源にて調整し、片側1.02%有意水準で、層別log-rank検定を用いて解析

¶ : 層別化因子のECOG PS、イリノテカンの使用歴、セツキシマブの供給源にて調整し、片側0.42%有意水準で、層別log-rank検定を用いて解析

(参考)

OS

有効性については、事前に想定された解析ではなかったものの、FASの全患者が6ヵ月以上の観察期間を経過した時点における追加解析を実施しました。6ヵ月以上の観察期間を経過した時点においても、OSは、中間解析結果(2019年2月11日データカットオフ)と明確な差異は認められませんでした(2019年8月15日データカットオフ)。

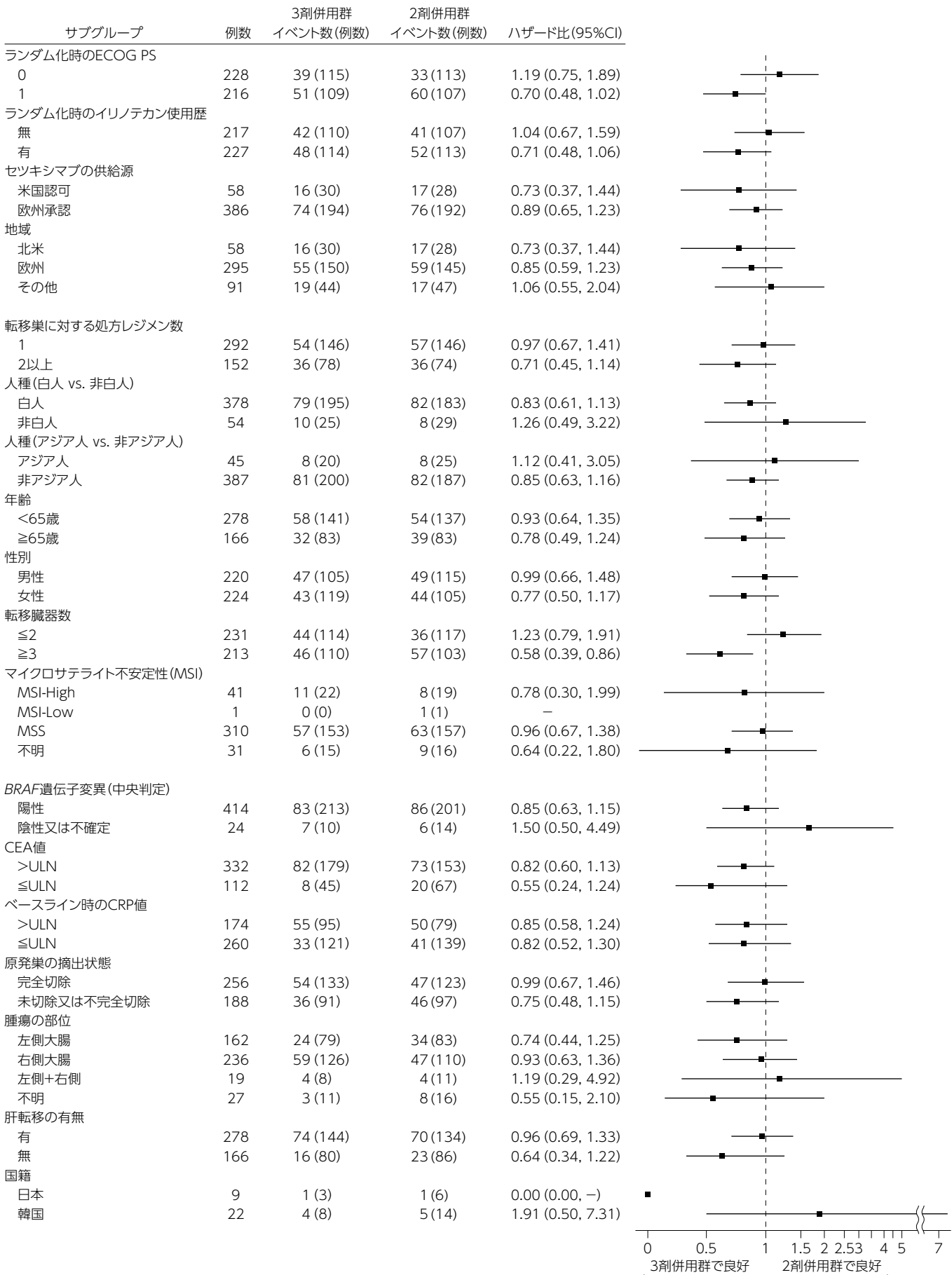
	3剤併用群 (n=224)	2剤併用群 (n=220)	対照群 (n=221)
イベント数(%)	137(61.2)	128(58.2)	157(71.0)
中央値[95%CI](ヵ月)	9.3[8.3, 10.8]	9.3[8.1, 11.3]	5.9[5.1, 7.1]
ハザード比[95%CI]*1	0.60[0.47, 0.75]	0.61[0.48, 0.77]	
p値(片側)*2	<0.0001	<0.0001	

*1 : ECOG PS (0, 1)、イリノテカンによる治療歴(あり、なし)及びセツキシマブの供給源(米国、欧州)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル(対照群との比較)、*2 : ECOG PS (0, 1)、イリノテカンによる治療歴(あり、なし)及びセツキシマブの供給源(米国、欧州)を層別因子とした層別log-rank検定(対照群との比較)

■ OSフォレストプロット(サブグループ解析)

[3剤併用群 vs. 2剤併用群] (FAS) [その他の副次評価項目]

部分集団ごとに3剤併用群と2剤併用群のOSを比較した結果、(i) ECOG PS、(ii) 転移臓器数、(iii) ベースライン時のCRP値、(iv) 原発巣の摘出状態の部分集団の間で、2剤併用群に対する3剤併用群のハザード比が異なる傾向が認められました(2019年2月11日データカットオフ)。



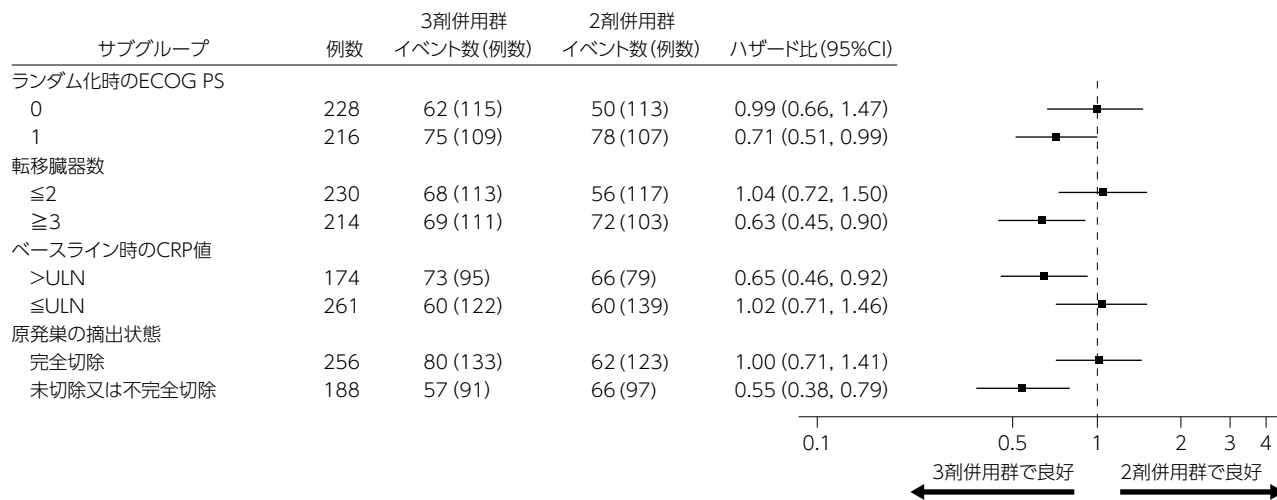
(参考)

■ OSフォレストプロット

[3剤併用群 vs. 2剤併用群]

単変量Cox回帰モデルにより同定されたOSに影響を及ぼす5つの患者背景因子(CRP値>1mg/dL、肝転移あり、CEA値>5 μ g/L、CA19-9値>35U/mL及び転移臓器数 \geq 3)の分布を投与群間で調整したOSの部分集団解析を実施しました(2019年8月15日データカットオフ)。

その結果、(i)ECOG PS 1、(ii)転移臓器数 \geq 3、(iii)CRP値>1mg/dL、(iv)原発巣が未切除又は不完全切除の集団では3剤併用群でOSが良好な傾向が認められましたが、(i)ECOG PS 0、(ii)転移臓器数 \leq 2、(iii)CRP値 \leq 1mg/dL、(iv)原発巣が完全切除の集団では2剤併用群と3剤併用群におけるOSは同程度でした。



安全性

本項では、副作用を試験薬との因果関係が否定できない有害事象と定義する。

第Ⅲ相無作為化パートにおける臨床検査値異常変動を含む副作用は3剤併用群で93.7% (208/222例)、2剤併用群で88.4% (191/216例)、対照群で91.2% (176/193例)に認められた。

主な副作用(発現率25%以上)は、3剤併用群では、下痢53.2% (118例)、ざ瘡様皮膚炎48.2% (107例)、悪心35.6% (79例)、疲労27.5% (61例)、嘔吐25.7% (57例)、2剤併用群では、ざ瘡様皮膚炎27.8% (60例)、対照群では下痢44.0% (85例)、ざ瘡様皮膚炎38.9% (75例)、悪心36.3% (70例)であった。

重篤な副作用は3剤併用群16.2% (36/222例)、2剤併用群9.3% (20/216例)、対照群13.0% (25/193例)に認められ、主なもの(発現率2%以上)は3剤併用群では下痢3.6% (8例)、悪心2.7% (6例)、急性腎障害2.3% (5例)、2剤併用群では認められず、対照群では下痢4.1% (8例)、発熱性好中球減少症2.6% (5例)であった。

いずれかの試験薬の投与中止に至った副作用は3剤併用群8.6% (19例)、2剤併用群4.2% (9例)、対照群11.9% (23例)に認められ、主なもの(発現者2例以上)は3剤併用群では下痢及び悪心各1.8% (4例)、無力症、血中クレアチニン増加、駆出率減少及び疲労各0.9% (2例)、2剤併用群では注入に伴う反応0.9% (2例)、対照群では好中球減少症1.6% (3例)、下痢、無力症、注入に伴う反応、好中球数減少及び口内炎各1.0% (2例)であった。

死亡に至った副作用は3剤併用群で大腸穿孔が1例、対照群でアナフィラキシー反応及び呼吸不全が各1例認められた(2019年2月11日データカットオフ)。

〔6.用法及び用量〕(がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌)セツキシマブ(遺伝子組換え)との併用、又はビメチニブ及びセツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして300mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

イリノテカンの結腸・直腸癌(手術不能又は再発)における用法及び用量(一部抜粋)は以下の通りです。
B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休業する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

レボホリナートの結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強における用法及び用量(一部抜粋)は以下の通りです。
通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m²(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m²(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400～3000mg/m²(体表面積)を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

【結腸・直腸癌】

国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)⁴⁾

2 検査スケジュール

一次治療又は二次治療後に進行したBRAF V600E遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験) において実施された検査スケジュールをご紹介します。

● 実施された検査スケジュール (一部抜粋)

※1サイクルは28日

項目	試験日 スクリーニング期 (Day (-21~-1))	治療期								後観察期		
		サイクル1				以降のサイクル				治療期 終了時	30日間の 観察期間	追跡 調査
		Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22			
バイタルサイン	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
身体検査 (身長、体重含む)	○	○ ¹⁾				○				○	○	
ECOG Performance Status	○	○ ¹⁾				○				○	○	
眼科学的検査	○					○ ²⁾				○	○ ²⁾	
皮膚検査	○	○				○ ³⁾				○	○	
血液学的検査	○	○ ¹⁾		○	○	○				○	○	
血液生化学的検査	○	○ ¹⁾		○		○				○	○	
凝固検査	○	○ ¹⁾				○				○	○	
尿検査	○	○ ¹⁾				○				○	○	
妊娠検査	○	○ ¹⁾				○				○ ⁴⁾	○	
画像検査 (CT, MRI)	○	腫瘍の画像検査は、治療開始から24週間は6週 (±7日) 毎に、以降はPD (病勢進行) となるまで12週 (±7日) 毎に実施										
心画像検査	○					○ ⁵⁾					○	
12誘導心電図	○	○ ⁶⁾		○		○ ⁶⁾					○	○
バイオマーカー検査 ⁷⁾	○	○										
腫瘍マーカー検査 ⁷⁾	○	○				○				○		

眼科学的検査：細隙灯検査を含む前眼部検査、視力検査、視野検査、眼圧検査

中心性漿液性脈絡網膜症 (CSR) や網膜静脈閉塞症 (RVO) といった網膜異常が疑われる場合は倒像鏡検査

血液学的検査：赤血球数、白血球数 (及び分画：好中球 (ANC)、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球)、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット

血液生化学的検査：アルブミン、総タンパク質、血糖値、ALP、BUN又は尿素、尿酸、Na、K、Mg、Ca、ALT、AST、重炭酸塩/CO₂、血清クロール、総ビリルビン、直接及び間接ビリルビン、血清クレアチニン、LDH

凝固検査：プロトロンビン時間 (PT-INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

尿検査：尿潜血、尿糖、尿ケトン体、尿中白血球、尿pH、尿蛋白

心筋/筋肉酵素：トロポニン、クレアチンキナーゼ

心画像検査：MUGAスキャン又は心エコー

バイオマーカー検査：BRAF V600E遺伝子変異、KRAS遺伝子変異、マイクロサテライト不安定性 (MSI)

腫瘍マーカー検査：CEA、CA19-9

- 投与開始 (サイクル1の1日目) までの72時間以内に検査が行われた場合には、再検査不要
- 眼科学的検査はサイクル2の1日目、以降は8週間毎及び治療期終了時に実施。30日間の観察期間においては臨床的に重要な異常が認められた場合にのみ検査を実施
- 皮膚検査は、サイクル1の1日目から8週間毎に実施
- 妊娠する可能性がある女性のみを対象とする実施医療機関での尿妊娠検査。ただし、治療期終了時 (EOT) 来院については、中央検査機関で血清妊娠検査を実施することとした。
- ECHO/MUGAスキャンは、サイクル2及びサイクル5の1日目に実施し、その後12週間毎に実施
- 心電図は、サイクル1の1日目投与前に3回測定した後 (検査時間は合計で約5~10分以内)、ビラフトビ及びメクトビの投与2.0 (±0.5) 時間後かつセツキシマブの点滴静注開始前に単回測定することとした。単回測定的心電図をサイクル2の1日目投与前、並びにビラフトビ及びメクトビ投与2.0 (±0.5) 時間後かつセツキシマブの点滴静注開始前に測定することとした。その他の時点では投与前に単回測定的心電図を実施することとした。心電図は、同じ規定時点で薬物動態・薬力学解析用の採血前に実施することとした。
- 血中バイオマーカー及び任意の腫瘍検体については、病勢進行による中止例のみ検体の採取を依頼

【結腸・直腸癌】

国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)⁴⁾

3 患者の選択基準及び除外基準

一次治療又は二次治療後に進行したBRAF V600E遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験) において用いられた患者の選択基準及び除外基準をご紹介します。

● 選択基準 (抜粋)

以下のすべての選択基準を満たす患者を登録しました。

1. 文書による同意取得が得られた患者
2. 18歳以上の男女
3. mCRCであることが組織学的又は細胞学的に確定診断された患者
4. 実施医療機関又は中央検査機関の判定により、腫瘍組織に BRAF V600E変異を有することが確定された患者
5. 中央検査機関によるBRAF及びKRAS遺伝子変異ステータス確定検査に十分な量の腫瘍検体を提供できる患者
6. 腫瘍のRASステータスに関する現地の承認表示ラベルに従い、セツキシマブの投与に適格な患者
7. 1次治療又は2次治療後に進行した患者
8. 固形がんの治療効果判定基準 (RECIST) ガイドライン1.1版に基づく測定可能病変又は測定不能であるが評価可能病変を有する患者
9. ECOG Performance statusが0又は1の患者
10. スクリーニング時に以下の基準を満たし、十分な骨髄、臓器機能を有する患者
 - ・好中球数： $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - ・血小板： $\geq 100 \times 10^9/L$
 - ・ヘモグロビン： $\geq 9.0g/dL$
 - ・血清クレアチニンが $\leq 1.5 \times$ 基準値上限、又はクレアチニンクリアランス算出値 (Cockcroft-Gault計算式) 若しくは測定値が $\geq 50mL/min$
 - ・電解質濃度が適切で、血清中のカリウム値及びマグネシウム値が施設基準値内
 - ・血清総ビリルビン： $\leq 1.5 \times$ 基準値上限かつ $< 2mg/dL$
 - ・アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが $\leq 2.5 \times$ 基準値上限、肝転移を有する場合は $\leq 5 \times$ 基準値上限
 - ・マルチゲート (MUGA) スキャン又は心エコーにより判定した左室駆出率： $\geq 50\%$
 - ・Fridericia式により補正したQT間隔 (QTcF) の3回の平均値： $\leq 480ms$
11. 経口薬の投与が可能な患者
12. 女性は、閉経後一年以上経過、又は外科的不妊から6週間以上経過している。妊娠の可能性がある場合はスクリーニングから追跡調査期間を通して適切な避妊手段を取ることに同意が得られた患者
13. 男性は、スクリーニングから治療終了後90日までの間、避妊する手段を講じることに同意が得られた患者

● 除外基準 (抜粋)

以下のいずれかの基準に該当する患者は除外しました。

1. RAF阻害薬、MEK阻害薬、セツキシマブ、パニツムマブ又はその他のEGFR阻害薬による前治療歴のある患者
2. 2週間ごとのイリノテカン $180mg/m^2$ を忍容できないことを示唆するイリノテカンの過敏症又は毒性が発現した患者
3. 症候性の脳転移を有する患者 (注：コルチコステロイド療法及び抗てんかん療法未治療の無症候性である患者は治療歴の有無を問わず登録可とした。脳転移は、MRI又はCTなどの画像診断により4週間以上の安定、スクリーニング時に脳転移進行のエビデンスがないことが示されている必要があるとした。)
4. 軟髄膜疾患を有する患者
5. 網膜静脈閉塞症 (RVO) の既往歴又は所見がある若しくはRVOの危険因子を有する患者 (コントロール不良の緑内障又は高眼圧症、過粘稠度症候群又は凝固亢進症候群の既往歴など)
6. 治験薬投与開始前1週間以内に西洋ハーブ医薬品/サプリメント又はチトクロームP450 (CYP) 3A4/5の強力な阻害若しくは誘導作用を示す薬剤 (投与開始の1週間よりも前に治療中止又は別の薬剤に切り替えた場合は適格) / 食物を摂取した患者
7. 急性又は慢性肺炎の既往がある患者
8. 無作為化前12カ月以内に医学的介入 (免疫調節薬若しくは免疫抑制薬の投与又は手術) を要する慢性炎症性腸疾患又はクローン病の既往がある患者
9. 以下のいずれかに該当する心血管機能障害又は臨床的に重要な心血管疾患を有する患者
 - ・治験薬投与開始前6カ月以内の急性心筋梗塞及び急性冠症候群 (不安定狭心症、冠動脈バイパス移植、冠動脈血管形成術、冠動脈ステント留置術など) の既往
 - ・治験投与開始前6カ月以内の症候性うっ血性心不全 (Grade2以上) 又は臨床的に重要な心不整脈/心伝導異常の既往又は合併。ただし、心房細動及び発作性上室性頻拍は除く。
10. 治療実施中にもかかわらず、コントロール不良の高血圧 (収縮期血圧が $\geq 150mmHg$ 又は拡張期血圧が $\geq 100mmHg$ の上昇が持続) を有する患者
11. Child-Pugh分類B又はCの肝機能障害を有する患者
12. 胃腸機能障害又は消化器疾患 (潰瘍性疾患、コントロール不良の嘔吐、吸収不良症候群、小腸切除に伴う腸管吸収の低下など) を有する患者

13. 治験登録前5年以内に他の悪性腫瘍の既往又は合併を有する患者。ただし、治癒した基底細胞皮膚がん若しくは扁平上皮細胞皮膚がん、表在性膀胱がん、前立腺上皮内腫瘍、子宮頸部上皮内がん、又はその他の非侵襲的若しくは緩慢性の悪性腫瘍(治験依頼者の承認不要)は除く。
14. 治験薬投与開始前6カ月以内の血栓塞栓性事象又は脳血管事象(一過性脳虚血発作、脳血管障害、深部静脈血栓症、肺動脈塞栓など)の既往がある患者
15. クレアチニンキナーゼ上昇の可能性を伴う神経筋障害(炎症性ミオパチー、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症など)を有する患者
16. 以下のいずれかの投与を受けた患者
 - ・ 治験薬投与開始前、その薬物の投与サイクル未満の期間(例:ニトロソウレア、マイトマイシンCでは6週間)に周期的化学療法を受けた患者
 - ・ 治験薬投与開始前、血中消失半減期の5倍の期間又は4週間のいずれか短い期間以内に、ペバシズマブ若しくはアフリベルセプトを除く生物学的製剤(例:抗体)の投与、低分子治療薬の継続投与若しくは間欠的投与又はその他の治験薬の投与を受けた患者
 - ・ 治験薬投与開始前3週間以内にペバシズマブ又はアフリベルセプトの投与を受けた患者
 - ・ 骨髄の30%超に影響を及ぼす放射線療法を受けた患者
17. 過去の抗腫瘍療法に起因するGrade2以上の残留毒性を有する患者。ただしGrade2の脱毛症及びGrade2のニューロパチーは除く。
18. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、活動性B型肝炎又はC型肝炎感染症の患者
19. ジルベール症候群の既往がある患者又は次の遺伝子型のいずれかを有する患者:UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28又はUGT1A1*6/*28
20. セツキシマブ又はイリノテカンの予定用量での投与が禁忌の患者
21. セント・ジョーンズ・ワート(セイヨウオトギリ)を併用している患者
22. 他の重度、急性若しくは慢性の内科的/精神的疾患又は臨床検査値の異常を有し、治験参加若しくは治験薬投与に伴いリスク上昇の可能性があり、又は治験結果の解釈を妨げる可能性があるため、治験責任医師の判断で本試験に不適格になると考えられる患者
23. ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性により妊娠が確認された患者又は授乳中の患者
24. 過去に本試験に参加したことがある患者

参考文献

- 1) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (CMEK162B2301) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料
- 2) 「有害事象共通用語規準v4.0日本語訳JCOG版JCOGホームページ」(<http://www.jcog.jp>) [2017年9月12日版] より引用改変
- 3) 「有害事象共通用語規準v5.0日本語訳JCOG版JCOGホームページ」(<http://www.jcog.jp>) [対応 2022年9月1日] より引用改変
- 4) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ARRAY-818-302) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料

【監修】

札幌医科大学医学部 皮膚科学講座
大阪医療センター 下部消化管外科
光仁会第一病院
がん研有明病院 消化器化学療法科
国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科
国立がん研究センター東病院 消化管内科

宇原 久 先生
加藤 健志 先生
杉原 健一 先生
山口 研成 先生
山崎 直也 先生
吉野 孝之 先生
(50音順)

文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話：0120-626-190
受付時間：9:00～17:00(土日・祝日・会社休日を除く)