

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**

**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※**

がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌

BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

※メクトビにおける効能又は効果は「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」です

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。

日本国内において、ビラフトビ・メクトビ併用療法については「*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」を効能又は効果として2019年1月に、「がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌」及び「*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌」を効能又は効果として2024年5月に承認されました。また、ビラフトビ・メクトビ・セツキシマブ併用療法及びビラフトビ・セツキシマブ併用療法については「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」を効能又は効果として2020年11月に承認されました。さらに、ビラフトビ・セツキシマブ・FOLFOX併用療法について「*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」を効能又は効果として2025年11月に承認されました。

ビラフトビ・メクトビによる治療では、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・メクトビによる治療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・メクトビによる治療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	9
主な副作用とその対策ー特に注意を要する副作用	9
1. 皮膚悪性腫瘍	9
2. 手掌・足底発赤知覚不全症候群	13
3. 眼障害	18
4. 心機能障害	25
5. 肝機能障害	30
6. 横紋筋融解症	35
7. 高血圧	40
8. 出血	44
9. 腫瘍崩壊症候群	48
3. 副作用	51
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	51
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	54
結腸・直腸癌：国際共同第Ⅲ相試験(ONO-7702-03/C4221015試験第Ⅲ相パート)	
いずれかの群で5%以上に発現した副作用	56
甲状腺癌：国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03試験)	
全体集団で5%以上に発現した副作用	58
4. Q&A	60
5. 参考資料	61
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	61
参考情報:ピラフトビ単独投与時の用量制限毒性	63
2. 検査スケジュール	64
3. 患者の選択基準及び除外基準	65
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	66
2. 検査スケジュール	73
3. 患者の選択基準及び除外基準	74
結腸・直腸癌：国際共同第Ⅲ相試験(ONO-7702-03/C4221015試験第Ⅲ相パート)	
1. 臨床試験成績	76
2. 検査スケジュール	82
3. 患者の選択基準及び除外基準	83
甲状腺癌：国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03試験)	
1. 臨床試験成績	86
2. 検査スケジュール	89
3. 患者の選択基準及び除外基準	91

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	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
<i>BRAF</i> 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	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療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
- がん化学療法後に増悪した<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌	- がん化学療法後に増悪した<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

(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

	ビラフトビ	メクトビ
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、<i>BRAF</i> 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である : https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html	5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、<i>BRAF</i> 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である : https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
悪性黒色腫*1	5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1 参照] 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。	5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1 参照] 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。
結腸・直腸癌*2	5.4 「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。[17.1.2、17.1.3 参照] 5.5 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。	5.4 「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。[17.1.2 参照] 5.5 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。 5.6 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。
甲状腺癌*3	5.6 放射性ヨウ素による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。 5.7 臨床試験に組み入れられた患者の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。[17.1.4 参照]	5.7 放射性ヨウ素による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。 5.8 臨床試験に組み入れられた患者の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。[17.1.3 参照]

(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)

*1 : *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

*2 : 「ビラフトビ」*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、「メクトビ」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

*3 : がん化学療法後に増悪した*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌

● 用法及び用量

	ビラフトビ	メクトビ
悪性黒色腫*1、 甲状腺癌*2	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*3	セツキシマブ(遺伝子組換え)及び他の抗悪性腫瘍剤との併用、又はセツキシマブ(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根治切除不能な甲状腺癌、BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

*3：「ビラフトビ」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、「メクトビ」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	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。 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] 7.3 本剤を減量して投与を継続する場合には、下記の基準を参考にすること。	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。 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。
甲状腺癌*2	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。 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] 7.4 本剤を減量して投与を継続する場合には、下記の基準を参考にすること。	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。 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。
結腸・直腸癌*3	7.5 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。 7.6 併用する全ての抗悪性腫瘍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。 7.7 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、選択すること。[17.1.2、17.1.3参照] 7.8 化学療法歴のない患者に対するセツキシマブ(遺伝子組換え)、フルオロウラルシル及びオキサリプラチンとの併用以外での有効性及び安全性は確立していない。 7.9 がん化学療法後に増悪した患者に対して本剤を投与する場合には、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。	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。 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。

(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根治切除不能な甲状腺癌、BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

*3：「ビラフトビ」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、「メクトビ」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



悪性黒色腫



結腸・直腸癌



甲状腺癌

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

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

【悪性黒色腫^{*1}、甲状腺癌^{*2}、結腸・直腸癌^{*3}(セツキシマブ(遺伝子組換え)との併用、又はセツキシマブ(遺伝子組換え)及びビニメチニブとの併用時)】

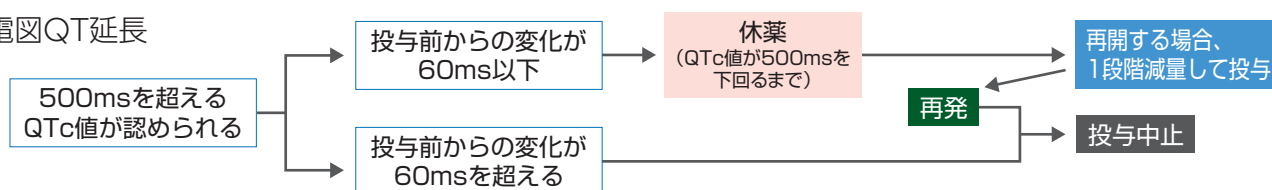
眼障害 …………… p.23参照(3. 眼障害の「副作用発現時の用量調節基準」)

AST増加、ALT増加 …………… p.33参照(5. 肝機能障害の「副作用発現時の用量調節基準」)

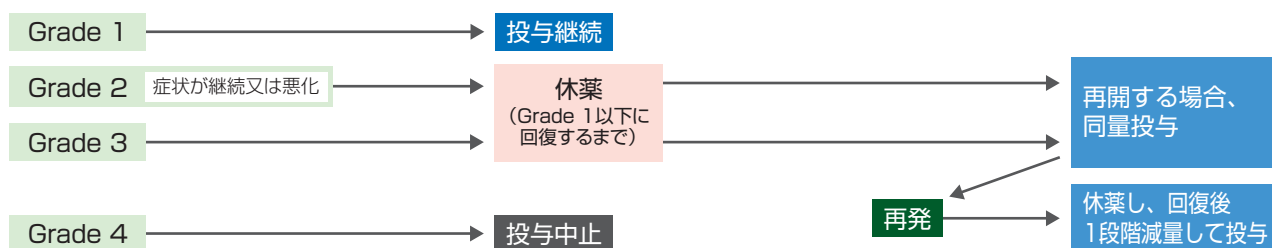
血清CK上昇 …………… p.38参照(6. 横紋筋融解症の「副作用発現時の用量調節基準」)

手掌・足底発赤知覚不全症候群 …… p.17参照(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」)

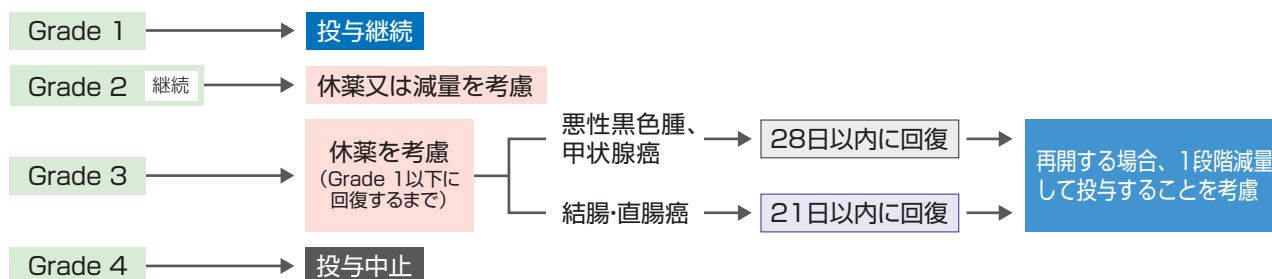
心電図QT延長



皮膚炎



上記以外の副作用^{注)}



GradeはNCI-CTCAE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根治切除不能な甲状腺癌、BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

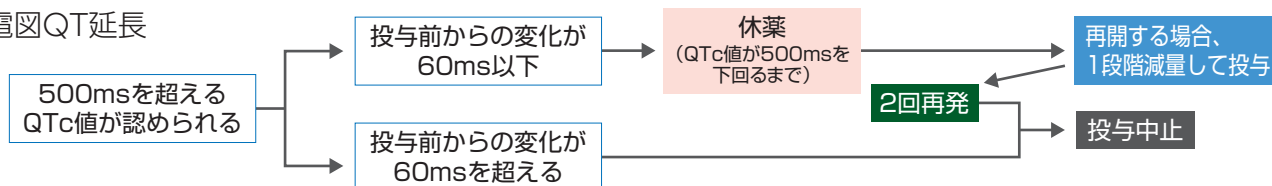
*3 : BRAF遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

【結腸・直腸癌^{*1} (セツキシマブ (遺伝子組換え)、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用時)】

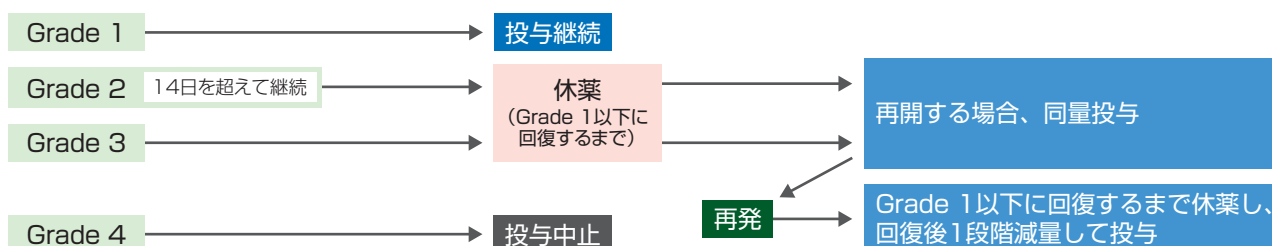
眼障害 p.23参照 (3. 眼障害の「副作用発現時の用量調節基準」)

AST増加、ALT増加 p.34参照 (5. 肝機能障害の「副作用発現時の用量調節基準」)

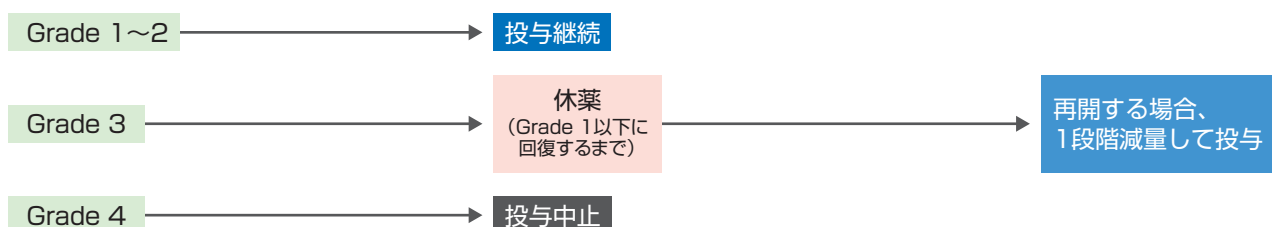
心電図QT延長



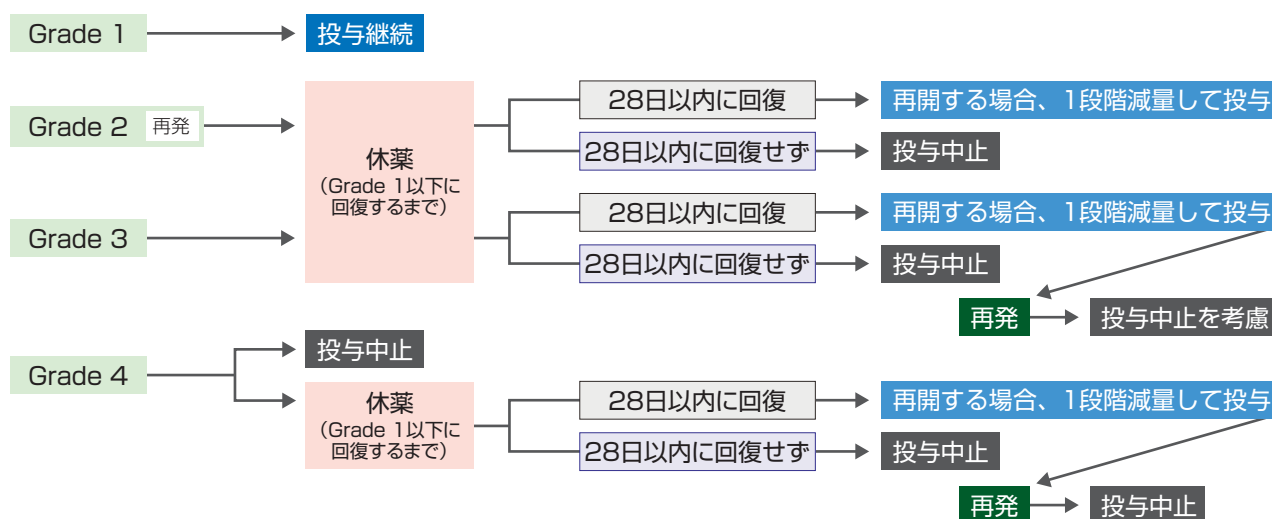
皮膚炎



悪心、嘔吐



上記以外の副作用^{注)}



GradeはNCI-CTCAE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治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌



悪性
黒色腫



結腸・直腸癌



甲状腺癌

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

● 減量して投与を継続する場合の投与量

ビラフトビ			
減量レベル ^{*4}	悪性黒色腫 ^{*1}	結腸・直腸癌 ^{*3}	甲状腺癌 ^{*2}
	投与量	投与量	投与量
通常投与量	450mg 1日1回	300mg 1日1回	450mg 1日1回
1 段階減量	300mg 1日1回	225mg 1日1回	300mg 1日1回
2 段階減量	200mg 1日1回	150mg 1日1回	225mg 1日1回
3 段階減量	投与中止	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根治切除不能な甲状腺癌、BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

^{*3}：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

^{*4}：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

【悪性黒色腫*¹、甲状腺癌*²、結腸・直腸癌*³】

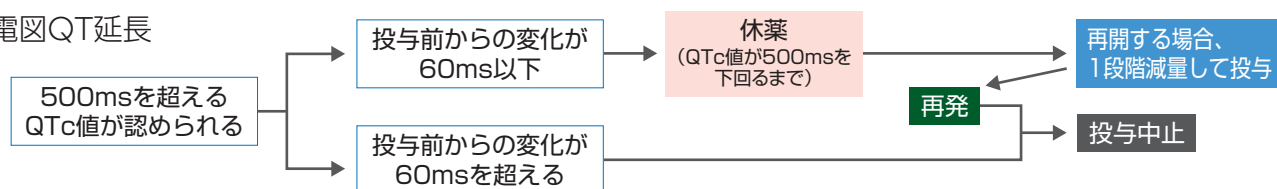
眼障害 …………… p.23参照 (3. 眼障害の「副作用発現時の用量調節基準」)

AST増加、ALT増加 …………… p.33参照 (5. 肝機能障害の「副作用発現時の用量調節基準」)

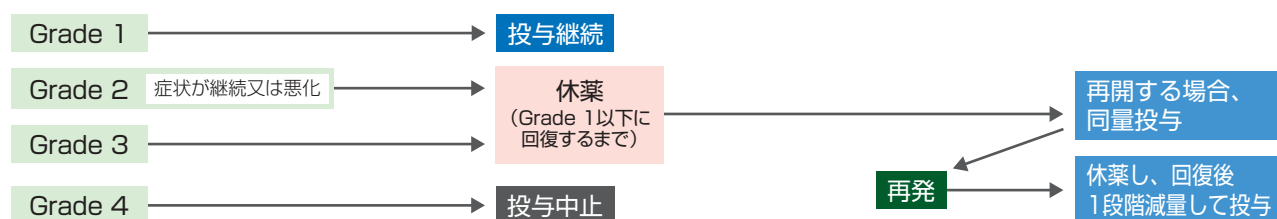
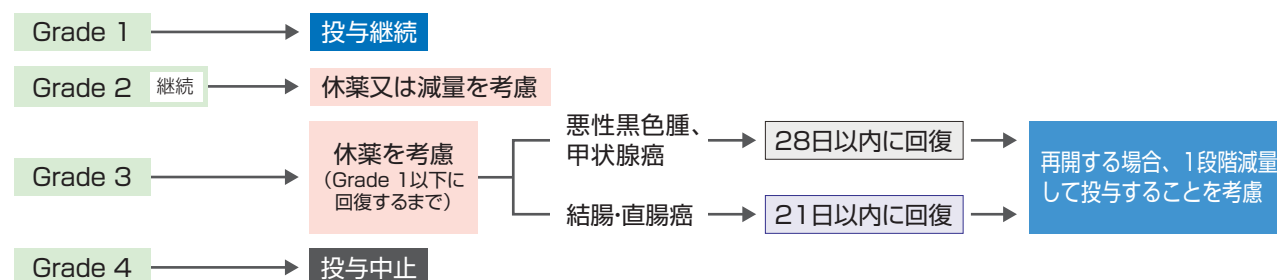
血清CK上昇 …………… p.38参照 (6. 横紋筋融解症の「副作用発現時の用量調節基準」)

駆出率減少 …………… p.28参照 (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NCI-CTCAE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

メクトビ			
減量レベル* ⁴	悪性黒色腫* ¹	結腸・直腸癌* ³	甲状腺癌* ²
	投与量	投与量	投与量
通常投与量	45mg 1日2回	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	30mg 1日2回
2段階減量	15mg 1日2回	15mg 1日2回	15mg 1日2回
3段階減量	投与中止	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根治切除不能な甲状腺癌、BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

*3：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

*4：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



悪性黒色腫



結腸・直腸癌



甲状腺癌

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

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。

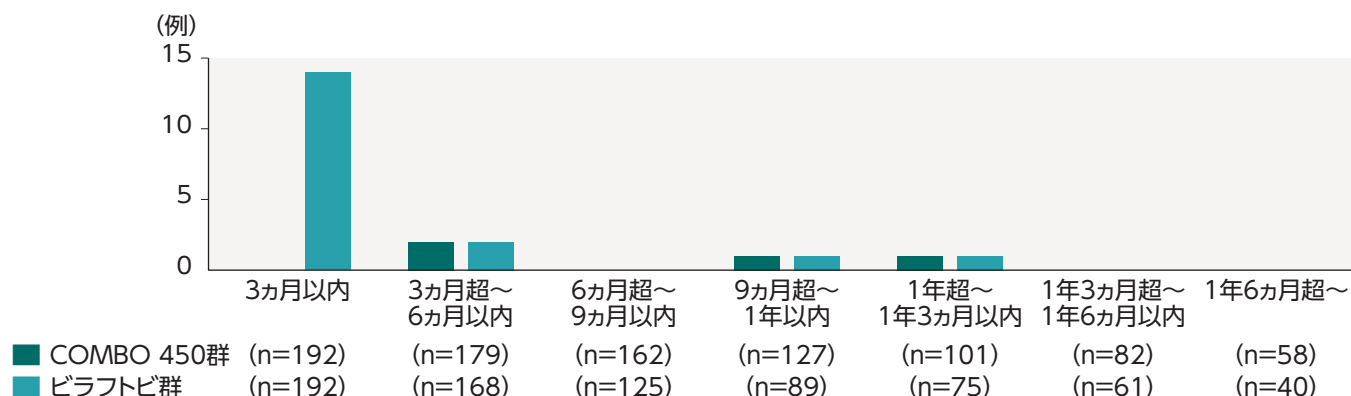
副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)					
	COMBO 450群 ^{*1} (n=192)		ビラフトビ群 ^{*2} (n=192)		ベムラフェニブ群 ^{*3} (n=186)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
皮膚悪性腫瘍	4(2.1%)		18(9.4%)	4(2.1%)	27(14.5%)	10(5.4%)
基底細胞癌	1(0.5%)		1(0.5%)	1(0.5%)	3(1.6%)	1(0.5%)
ボーエン病					1(0.5%)	1(0.5%)
異形成母斑症候群					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：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(皮膚悪性腫瘍)の発現時期



[結腸・直腸癌] (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)※

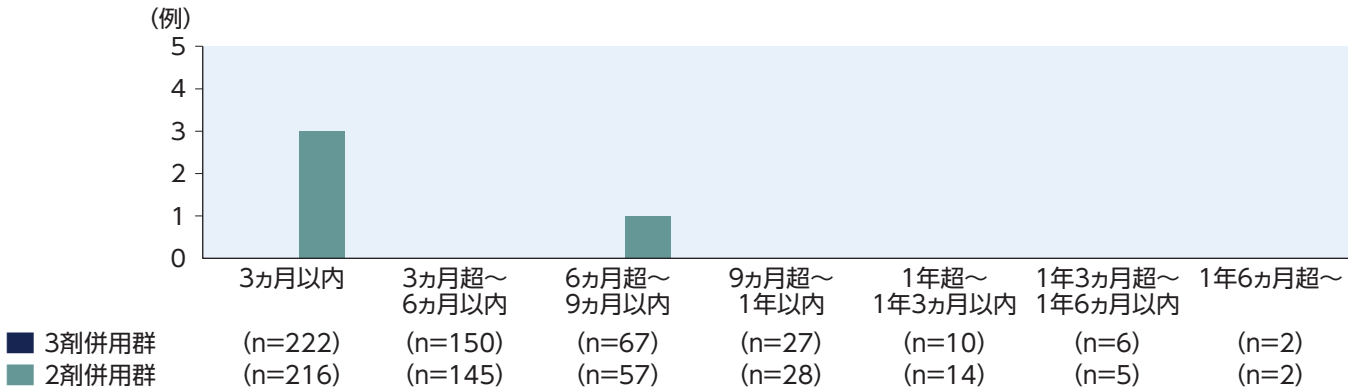
国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)²⁾において、3剤併用群^{*1}で皮膚悪性腫瘍の発現は認められませんでした。また、2剤併用群^{*2}では4例(4件)に皮膚悪性腫瘍が認められ、転帰は回復3件、未回復1件でした。なお、3剤併用群^{*1}の日本人集団(3例)において皮膚悪性腫瘍の発現は認められませんでした。

※：「ビラフトビ」*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、「メクトビ」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

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



【結腸・直腸癌】(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)※

国際共同第Ⅲ相試験(ONO-7702-03/C4221015試験第Ⅲ相パート)³⁾において、EC+FOLFOX群^{*1}で報告された皮膚悪性腫瘍の副作用は6例(6件)に発現しており、転帰は回復6件でした。また、EC+FOLFOX群^{*1}の日本人集団(24例)においては、皮膚有棘細胞癌が1例に認められ、Grade 3でした。

※：「ビラフトビ」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、「メクトビ」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

副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験(ONO-7702-03/C4221015試験第Ⅲ相パート)			
	EC+FOLFOX群 ^{*1} (n=232)		対照群 ^{*2} (n=229)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
皮膚悪性腫瘍	6 (2.6%)	3 (1.3%)		
基底細胞癌	2 (0.9%)			
ケラトアカントーマ	1 (0.4%)			
表皮内悪性黒色腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)		
皮膚有棘細胞癌	2 (0.9%)	2 (0.9%)		

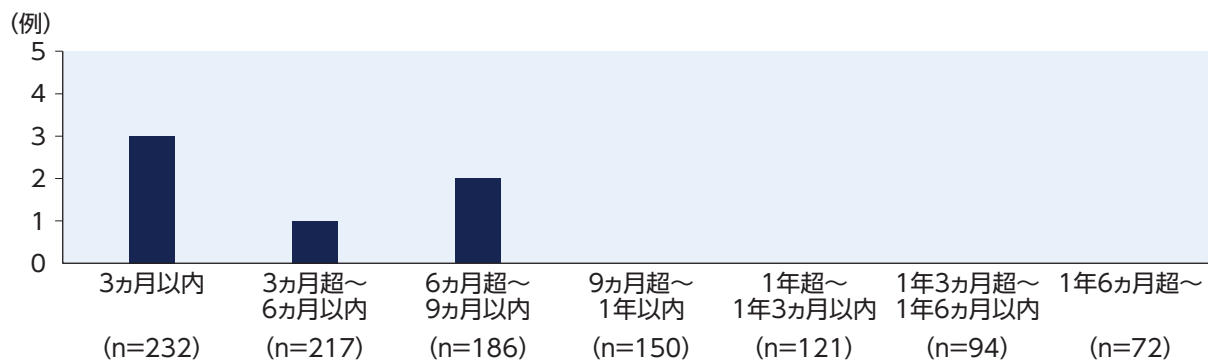
死亡例(Grade 5)は認められなかった。

*1：ビラフトビ(300mg)、セツキシマブ及びFOLFOX[フルオロウラシル、ホリナート³⁾(レボホリナート)及びオキサリプラチン]を併用投与した。

*2：FOLFOX±ペバシズマブ、CAPOX[カペシタビン及びオキサリプラチンの併用療法]±ペバシズマブ、又はFOLFOXIRI[フルオロウラシル、ホリナート³⁾(レボホリナート)、オキサリプラチン及びイリノテカンの併用療法]±ペバシズマブのいずれかを無作為化前に治験責任医師が選択して投与した。

注)本邦未承認

● EC+FOLFOX群における副作用(皮膚悪性腫瘍)の発現時期



【甲状腺癌】 国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03試験)⁴⁾において、全体集団^{*1}における皮膚悪性腫瘍の発現は認められませんでした。

*1：ビラフトビ(450mg)及びメクトビ(45mg×2)を併用投与した。

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)

【悪性黒色腫^{*1}、甲状腺癌^{*2}、結腸・直腸癌^{*3}(セツキシマブ(遺伝子組換え)との併用、又はセツキシマブ(遺伝子組換え)及びビニメチニブとの併用時)】

副作用	処置
ビラフトビ／メクトビ	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、甲状腺癌 → 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 → 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

【結腸・直腸癌^{*3}(セツキシマブ(遺伝子組換え)、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用時)】

副作用	処置
ビラフトビ	Grade 1 → 投与継続 Grade 2 再発 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) Grade 3 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) Grade 4 → 投与中止 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 再発 → 投与中止を考慮 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 再発 → 投与中止

GradeはNCI-CTCAE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根治切除不能な甲状腺癌、BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

*3：「ビラフトビ」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、「メクトビ」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 v5.0-JCOG)】⁵⁾

	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；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；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



悪性黒色腫



結腸・直腸癌



甲状腺癌

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

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)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でした。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。

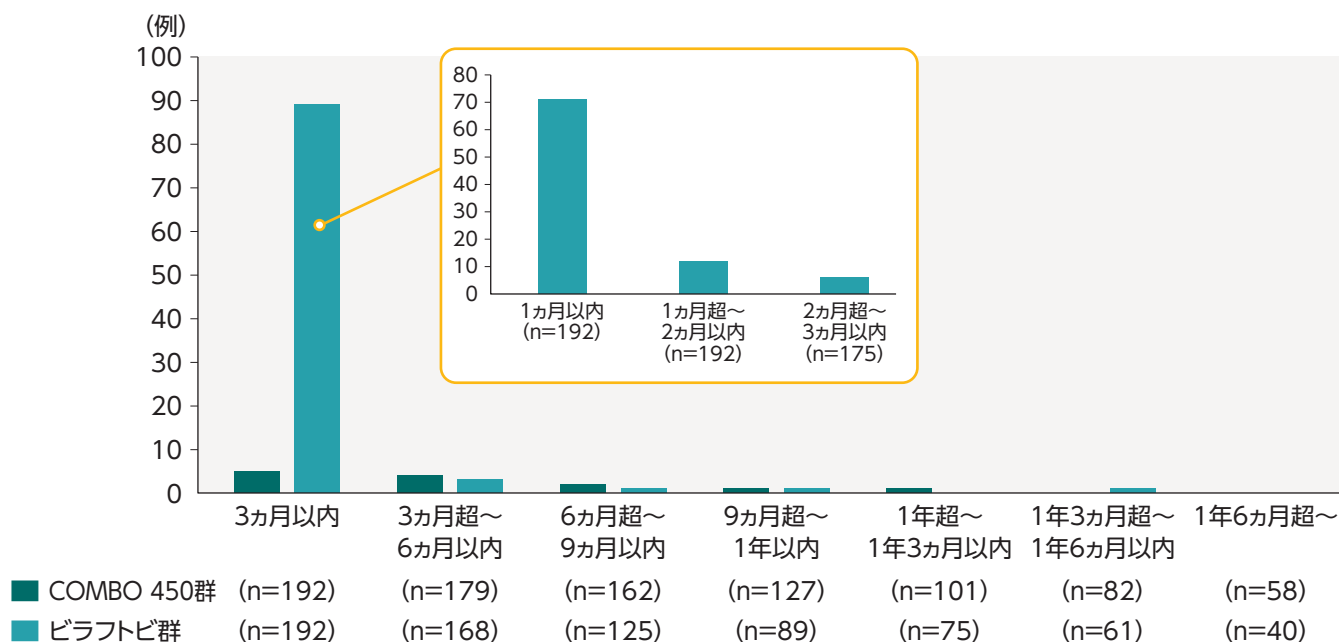
副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)					
	COMBO 450群 ^{*1} (n=192)		ビラフトビ群 ^{*2} (n=192)		ベムラフェニブ群 ^{*3} (n=186)	
	全Grade	Grade 3	全Grade	Grade 3	全Grade	Grade 3
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (6.8%)		95 (49.5%)	25 (13.0%)	23 (12.4%)	2 (1.1%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (6.8%)		95 (49.5%)	25 (13.0%)	23 (12.4%)	2 (1.1%)

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] (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)※

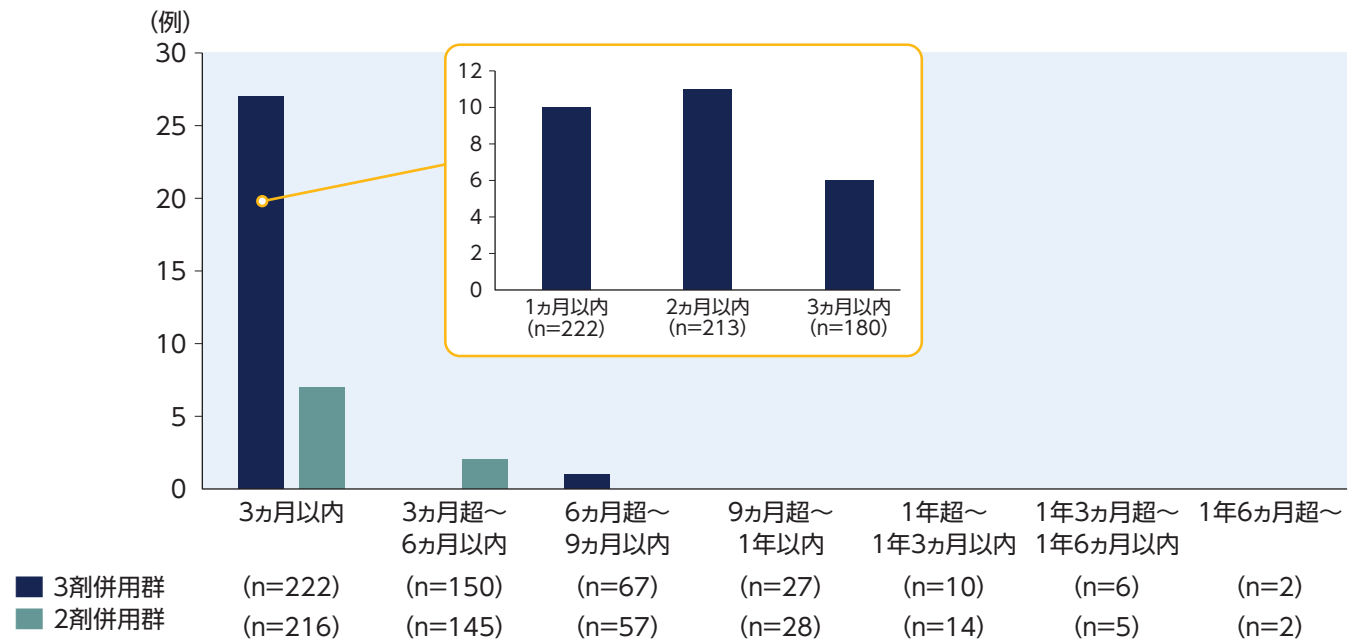
国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)²⁾において、3剤併用群^{*1}で報告された手掌・足底発赤知覚不全症候群の副作用は28例(36件)に発現しており、転帰は回復23件、軽快3件、回復したが後遺症あり2件、未回復8件でした。また、2剤併用群^{*2}では9例(9件)に手掌・足底発赤知覚不全症候群が認められ、転帰は回復4件、軽快3件、未回復2件でした。なお、3剤併用群^{*1}の日本人集団(3例)において手掌・足底発赤知覚不全症候群が1例認められましたが、Grade 1でした。

※：「ビラフトビ」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、「メフトビ」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

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：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



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】(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)[※]

国際共同第Ⅲ相試験(ONO-7702-03/C4221015試験第Ⅲ相パート)³⁾において、EC+FOLFOX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36例(36件)に発現しており、転帰は回復17件、軽快3件、未回復16件でした。また、EC+FOLFOX群^{*1}の日本人集団(24例)においては、5例の手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現が認められ、Grade 1が2例、Grade 2が3例でした。

※：「ビラフトビ」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、「メクトビ」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

副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験(ONO-7702-03/C4221015試験第Ⅲ相パート)			
	EC+FOLFOX群 ^{*1} (n=232)		対照群 ^{*2} (n=229)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
手掌・足底発赤知覚不全症候群	36(15.5%)	7(3.0%)	22(9.6%)	2(0.9%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	36(15.5%)	7(3.0%)	22(9.6%)	2(0.9%)

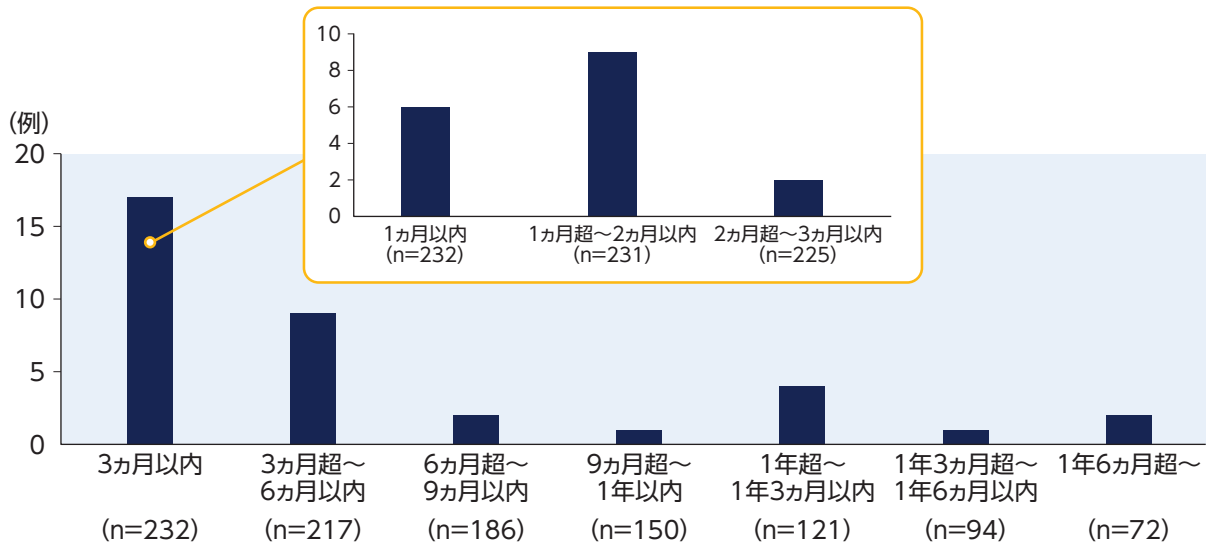
死亡例(Grade 5)は認められなかった。

*1：ビラフトビ(300mg)、セツキシマブ及びFOLFOX[フルオロウラシル、ホリナート^注(レボホリナート)及びオキサリプラチン]を併用投与した。

*2：FOLFOX±エパズマブ、CAPOX[カペシタビン及びオキサリプラチンの併用療法]±エパズマブ、又はFOLFOXIRI[フルオロウラシル、ホリナート^注(レボホリナート)、オキサリプラチン及びイリノテカンの併用療法]±エパズマブのいずれかを無作為化前に治験責任医師が選択して投与した。

注)本邦未承認

● EC+FOLFOX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

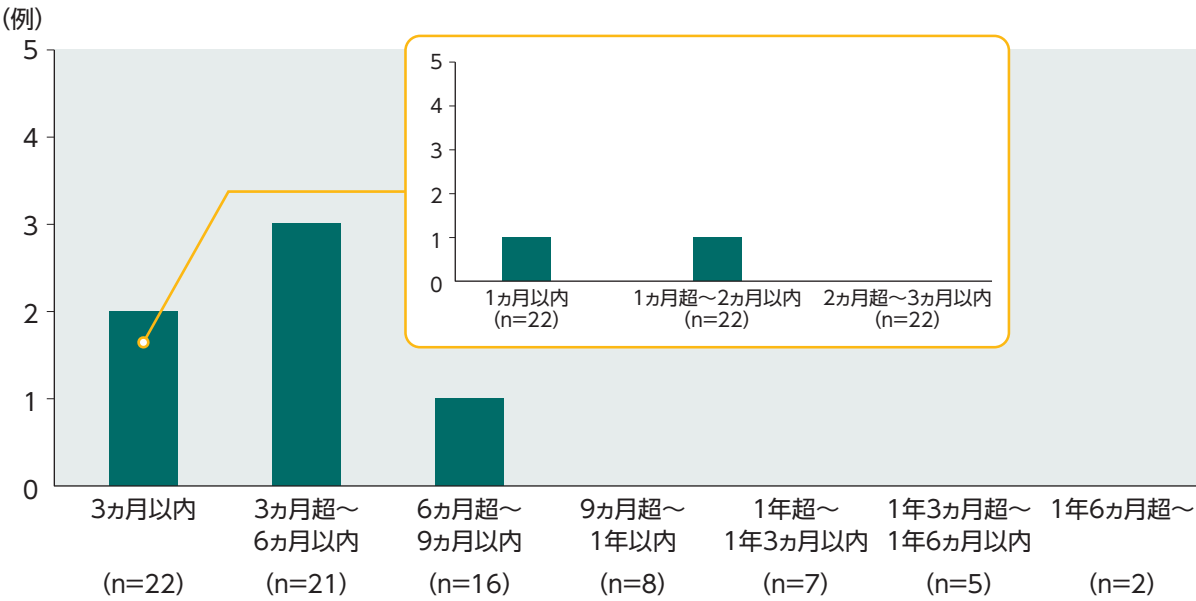


【甲状腺癌】 国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03試験)⁴⁾において、全体集団^{*1}で報告された手掌・足底発赤知覚不全症候群の副作用は6例(7件)に発現しており、転帰は回復3件、軽快2件、未回復2件でした。
全体集団^{*1}において認められた6例の手掌・足底発赤知覚不全症候群の副作用のうち、1例はGrade 3でした。

副作用項目	国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03試験)	
	全体 ^{*1} (N=22)	
	全Grade	Grade 3-4
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6(27.3%)	1(4.5%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6(27.3%)	1(4.5%)

死亡例(Grade 5)は認められなかった。
^{*1}：ピラフトビ(450mg)及びメクトビ(45mg×2)を併用投与した。

● 全体集団における副作用(手掌・足底発赤知覚不全症候群)の発現時期



甲状腺癌

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

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)

【悪性黒色腫^{*1}、甲状腺癌^{*2}、結腸・直腸癌^{*3}(セツキシマブ(遺伝子組換え)との併用、又はセツキシマブ(遺伝子組換え)及びビニメチニブとの併用時)】

	副作用	処置
ビラフトビ	手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 1 → 投与継続 Grade 2 14日を超えて継続 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 再開する場合、同量投与 Grade 3 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 再開する場合、1段階減量して投与 再発 → 休薬し、回復後1段階減量して投与することを考慮 再発を繰り返す → 再開する場合、1段階減量して投与 再発を繰り返す → 休薬し、回復後更に1段階減量して投与 再発を繰り返す → 投与中止を考慮
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) → 悪性黒色腫、甲状腺癌 → 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 Grade 3 → 休薬を考慮 (Grade 1以下に回復するまで) → 結腸・直腸癌 → 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 4 → 投与中止

【結腸・直腸癌^{*3}(セツキシマブ(遺伝子組換え)、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用時)】

	副作用	処置
ビラフトビ	上記以外の副作用 ^{注)}	Grade 1 → 投与継続 Grade 2 再発 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 28日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与 Grade 2 再発 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 28日以内に回復せず → 投与中止 Grade 3 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 28日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与 Grade 3 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 28日以内に回復せず → 投与中止 Grade 4 → 投与中止 Grade 4 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 28日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与 Grade 4 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 28日以内に回復せず → 投与中止 再発 → 投与中止を考慮 再発 → 投与中止

GradeはNCI-CTCAE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根治切除不能な甲状腺癌、BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

*3 : 「ビラフトビ」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、「メクトビ」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 v5.0-JCOG)】⁵⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
手掌・足底発赤知覚不全症候群	疼痛を伴わない軽微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、亀裂、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、亀裂、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)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。

投与に際して

注意すべき副作用とその対策

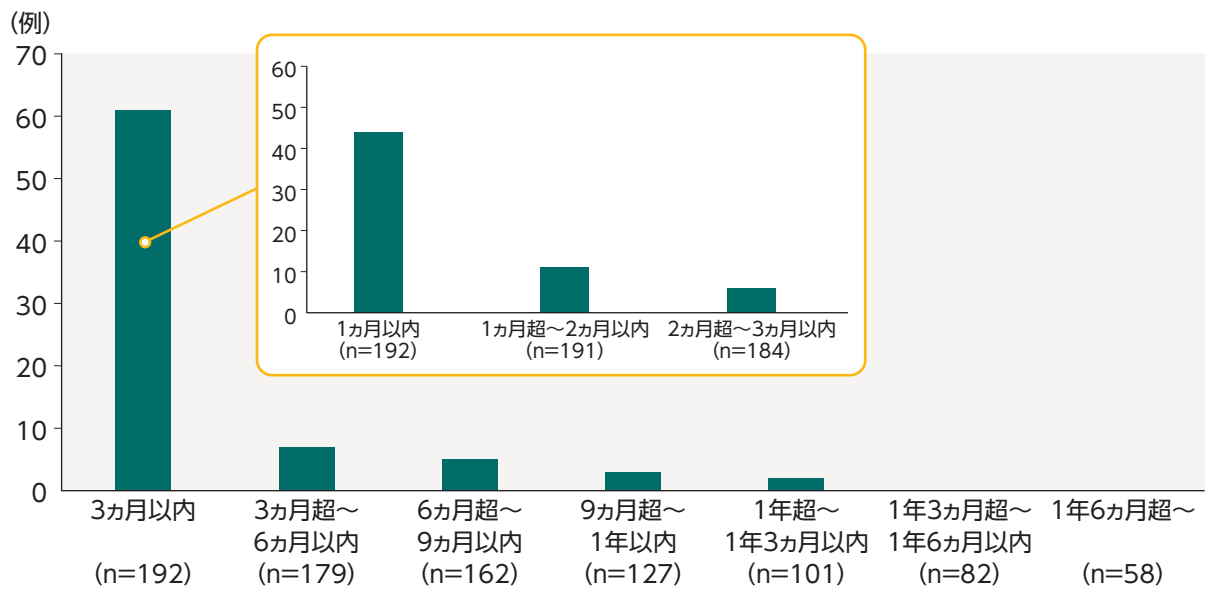
副作用

Q & A

参考資料



● COMBO 450群における副作用(眼障害)の発現時期



【結腸・直腸癌】(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)※

国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)²⁾において、3剤併用群^{*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^{*1}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。

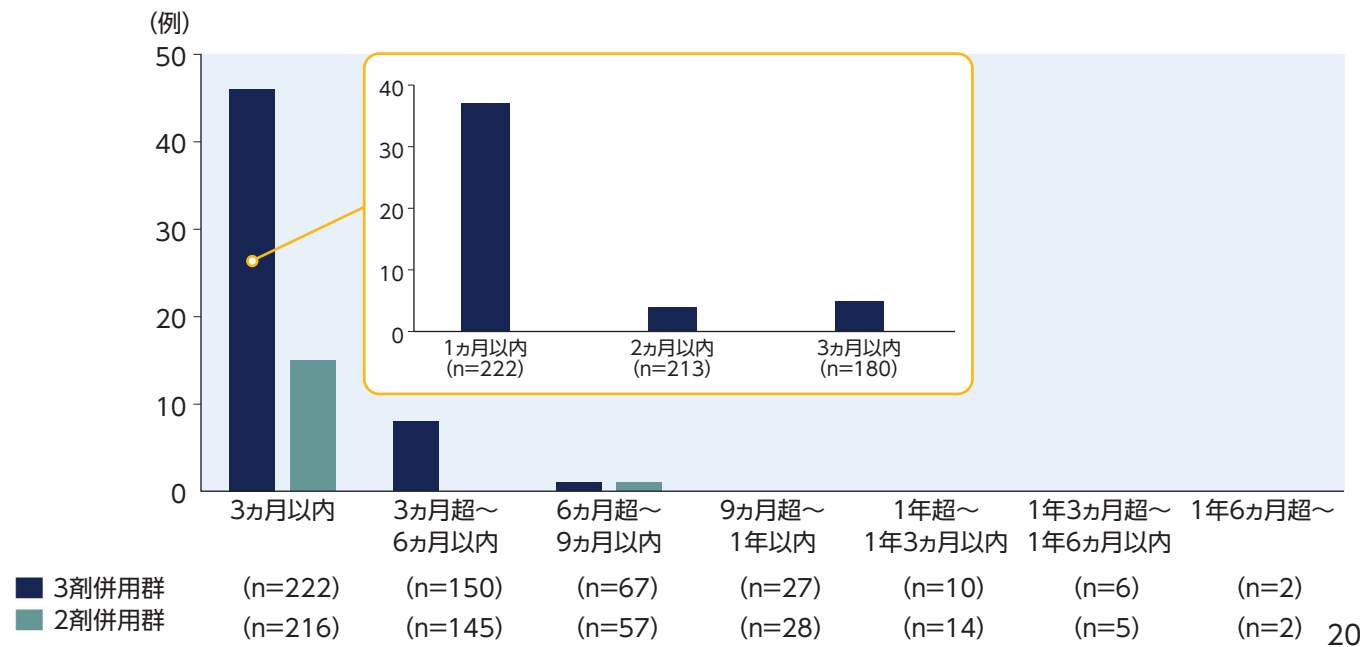
※：「ビラフトビ」BRAF遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、「メクトビ」がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

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



【結腸・直腸癌】(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)[※]

国際共同第Ⅲ相試験(ONO-7702-03/C4221015試験第Ⅲ相パート)³⁾において、EC+FOLFOX群^{*1}で報告された眼障害の副作用は16例(23件)に発現しており、転帰は回復14件、軽快4件、未回復5件でした。また、EC+FOLFOX群^{*1}の日本人集団(24例)においては、2例の眼障害の発現が認められ、いずれもGrade 1でした。

※：「ピラフトビ」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、「メクトビ」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

副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験(ONO-7702-03/C4221015試験第Ⅲ相パート)			
	EC+FOLFOX群 ^{*1} (n=232)		対照群 ^{*2} (n=229)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
眼障害	16 (6.9%)	2 (0.9%)	7 (3.1%)	1 (0.4%)
眼瞼炎	1 (0.4%)			
結膜出血	1 (0.4%)			
ドライアイ	5 (2.2%)		2 (0.9%)	
眼瞼湿疹	1 (0.4%)			
眼脂	1 (0.4%)			
目の障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)		
眼痛	1 (0.4%)		1 (0.4%)	
眼瞼浮腫	1 (0.4%)			
流涙増加	1 (0.4%)		1 (0.4%)	
眼充血	1 (0.4%)			
眼筋麻痺			1 (0.4%)	1 (0.4%)
羞明			1 (0.4%)	
光視症	1 (0.4%)			
網膜剥離	1 (0.4%)	1 (0.4%)		
霧視	3 (1.3%)		3 (1.3%)	
視力障害	1 (0.4%)		1 (0.4%)	
眼球乾燥症	1 (0.4%)			
眼そう痒症	1 (0.4%)			
眼瞼発疹	1 (0.4%)			

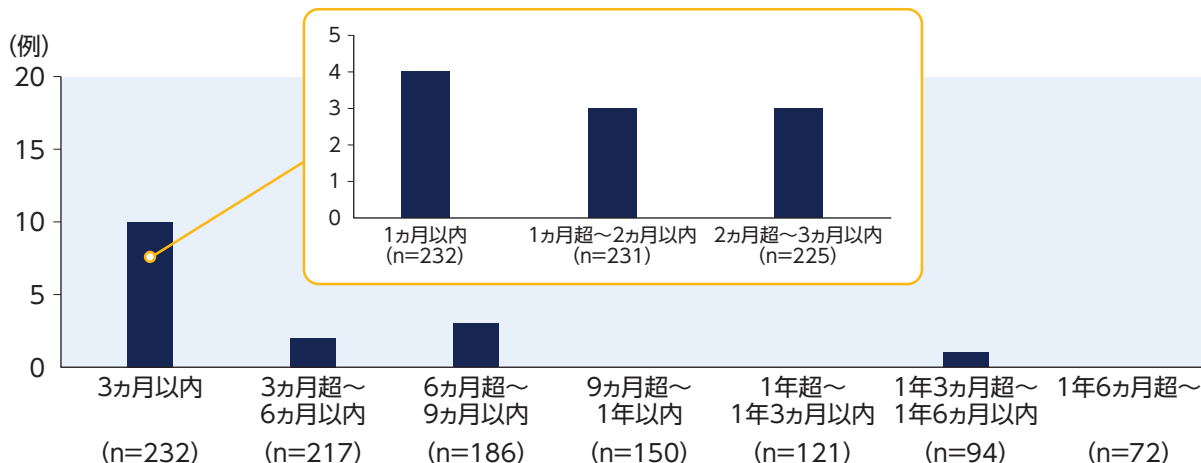
死亡例(Grade 5)は認められなかった。

*1：ピラフトビ(300mg)、セツキシマブ及びFOLFOX[フルオロウラシル、ホリナート^注](レボホリナート)及びオキサリプラチンを併用投与した。

*2：FOLFOX±ベパシズマブ、CAPOX[カペシタビン及びオキサリプラチンの併用療法]±ベパシズマブ、又はFOLFOXIRI[フルオロウラシル、ホリナート^注](レボホリナート)、オキサリプラチン及びイリノテカンの併用療法]±ベパシズマブのいずれかを無作為化前に治験責任医師が選択して投与した。

注)本邦未承認

● EC+FOLFOX群における副作用(眼障害)の発現時期

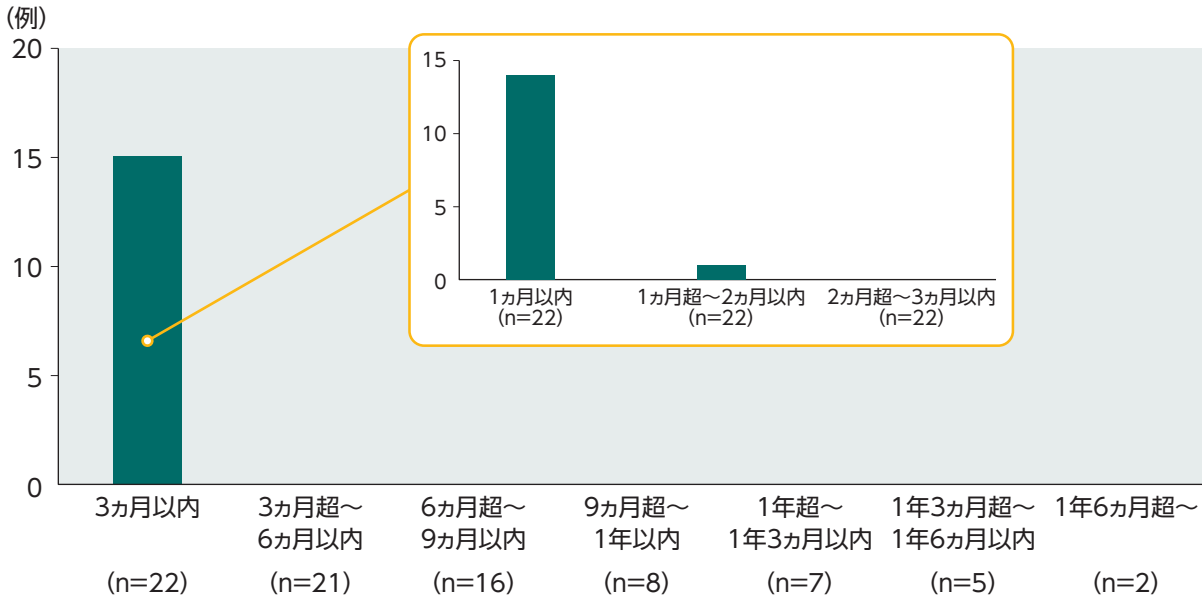


【甲状腺癌】 国内第Ⅱ相試験 (ONO-7702/7703-03試験)⁴⁾において、全体集団^{*1}で報告された眼障害の副作用は15例(25件)に発現しており、転帰は回復22件、軽快1件、未回復2件でした。
全体集団^{*1}において認められた15例の眼障害の副作用のうち、Grade 3以上の発現は認められませんでした。

副作用項目	国内第Ⅱ相試験 (ONO-7702/7703-03試験)	
	全体 ^{*1} (N=22)	
	全Grade	Grade 3-4
眼障害	15 (68.2%)	
白内障	1 (4.5%)	
眼の障害	1 (4.5%)	
黄斑浮腫	3 (13.6%)	
光視症	1 (4.5%)	
網膜滲出物	1 (4.5%)	
網膜症	1 (4.5%)	
漿液性網膜剥離	5 (22.7%)	
視野欠損	3 (13.6%)	
視力障害	2 (9.1%)	
硝子体混濁	1 (4.5%)	
網膜色素上皮剥離	1 (4.5%)	
網膜下液	1 (4.5%)	

死亡例 (Grade 5) は認められなかった。
^{*1}：ピラフトビ(450mg) 及びメクトビ(45mg×2)を併用投与した。

● 全体集団における副作用(眼障害)の発現時期



甲状腺癌

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

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)

【悪性黒色腫^{*1}、甲状腺癌^{*2}、結腸・直腸癌^{*3}(セツキシマブ(遺伝子組換え)との併用、又はセツキシマブ(遺伝子組換え)及びビニメチニブとの併用時)】

	副作用	処置											
ビラフトビ／メクトビ	網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 1 → 投与継続 Grade 2 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 再開する場合、同量又は1段階減量して投与 Grade 3 → 休薬 (Grade 2以下に回復するまで / Grade 3が継続) → 再開する場合、1段階減量して投与 Grade 4 → 投与中止											
	網膜静脈閉塞	Grade 1以上 → 投与中止											
	眼障害(上記以外)	Grade 1～2 → 投与継続 Grade 3 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) <table border="1"> <tr> <td>悪性黒色腫、甲状腺癌</td> <td>28日以内に回復</td> <td>再開する場合、1段階減量して投与</td> </tr> <tr> <td></td> <td>28日以内に回復せず</td> <td>投与中止</td> </tr> <tr> <td>結腸・直腸癌</td> <td>21日以内に回復</td> <td>再開する場合、1段階減量して投与</td> </tr> <tr> <td></td> <td>21日以内に回復せず</td> <td>投与中止</td> </tr> </table> Grade 4 → 投与中止	悪性黒色腫、甲状腺癌	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	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
悪性黒色腫、甲状腺癌	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	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											

【結腸・直腸癌^{*3}(セツキシマブ(遺伝子組換え)、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用時)】

	副作用	処置
ビラフトビ	ぶどう膜炎	Grade 1 ぶどう膜炎に対する治療に反応しない → 休薬 (回復するまで) → 42日以内に回復 → 再開する場合、同量で投与 → 42日以内に回復せず → 投与中止 Grade 2 ぶどう膜炎に対する治療に反応しない → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 42日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与 → 42日以内に回復せず → 投与中止 Grade 3 → 投与中止 Grade 4 → 投与中止
	上記以外の副作用 ^{注)}	Grade 1 → 投与継続 Grade 2 再発 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 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 Grade 3 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 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 Grade 4 → 投与中止 Grade 4 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 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 再発 → 投与中止を考慮 再発 → 投与中止

GradeはNCI-CTCAE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根治切除不能な甲状腺癌、BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

*3: 「ビラフトビ」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、「メクトビ」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 v5.0-JCOG)】⁵⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ドライアイ	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 潤滑剤で改善する症状	症状があり、中等度の視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5以上または既知のベースラインから3段階以下の視力低下)	症状があり、顕著な視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5未満、0.1を超える、または既知のベースラインから3段階を超える視力低下); 身の回りの日常生活動作の制限	—	—
霧視	治療を要さない	症状があり、中等度の視力の低下を伴う(最高矯正視力0.5以上または既知のベースラインから3段階以下の視力低下); 身の回り以外の日常生活動作の制限		罹患眼の最高矯正視力0.1以下	—
網膜症	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ				—
ぶどう膜炎	わずかな(trace)炎症細胞浸潤を伴う前部ぶどう膜炎	1+〜2+の炎症細胞浸潤を伴う前部ぶどう膜炎	3+以上の炎症細胞浸潤を伴う前部ぶどう膜炎; 中等度の後部または全ぶどう膜炎		—
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; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない; 視力に変化がない	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限; 最高矯正視力0.5以上または既知のベースラインから3段階以下の視力低下	重症または医学的に重大であるが、ただちに視覚喪失をきたす可能性は高くない; 身の回りの日常生活動作の制限; 視力低下(最高矯正視力0.5未満、0.1を超える、または既知のベースラインから3段階を超える視力低下)	視覚喪失の可能性が高い状態; 緊急処置を要する; 罹患眼の最高矯正視力0.1以下	



悪性黒色腫



結腸・直腸癌



甲状腺癌

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)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。

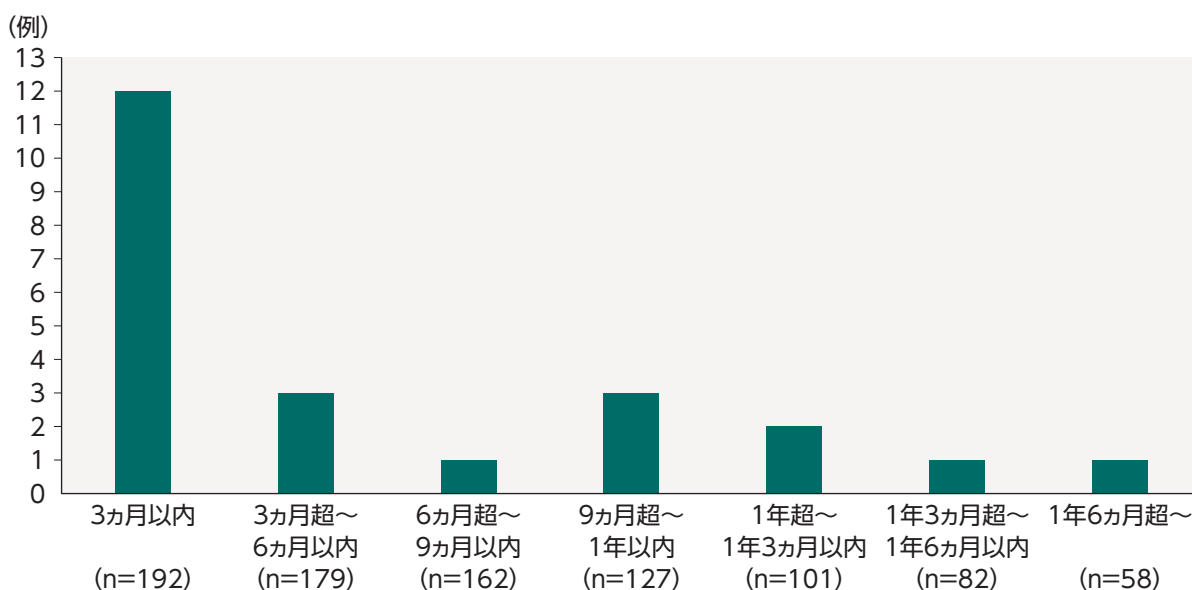
副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)					
	COMBO 450群 ^{*1} (n=192)		ビラフトビ群 ^{*2} (n=192)		ベムラフェニブ群 ^{*3} (n=186)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
心機能障害	23(12.0%)	3(1.6%)	14(7.3%)	2(1.0%)	19(10.2%)	
拡張機能障害	1(0.5%)					
駆出率減少	10(5.2%)	2(1.0%)	3(1.6%)	2(1.0%)		
左室機能不全	2(1.0%)					
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、「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(心機能障害)の発現時期



【結腸・直腸癌】(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)[※]

国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)²⁾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^{*1}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。

※：「ビラフトビ」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、「メクトビ」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

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%)			

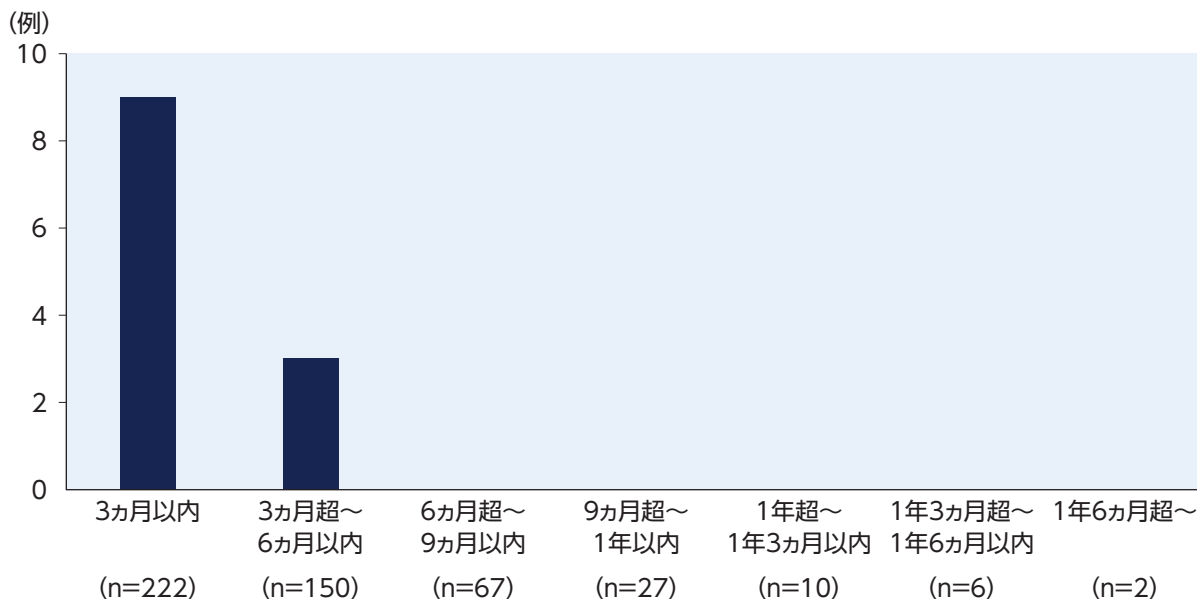
死亡例 (Grade 5) は認められなかった。

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

*2：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(心機能障害)の発現時期



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

【甲状腺癌】

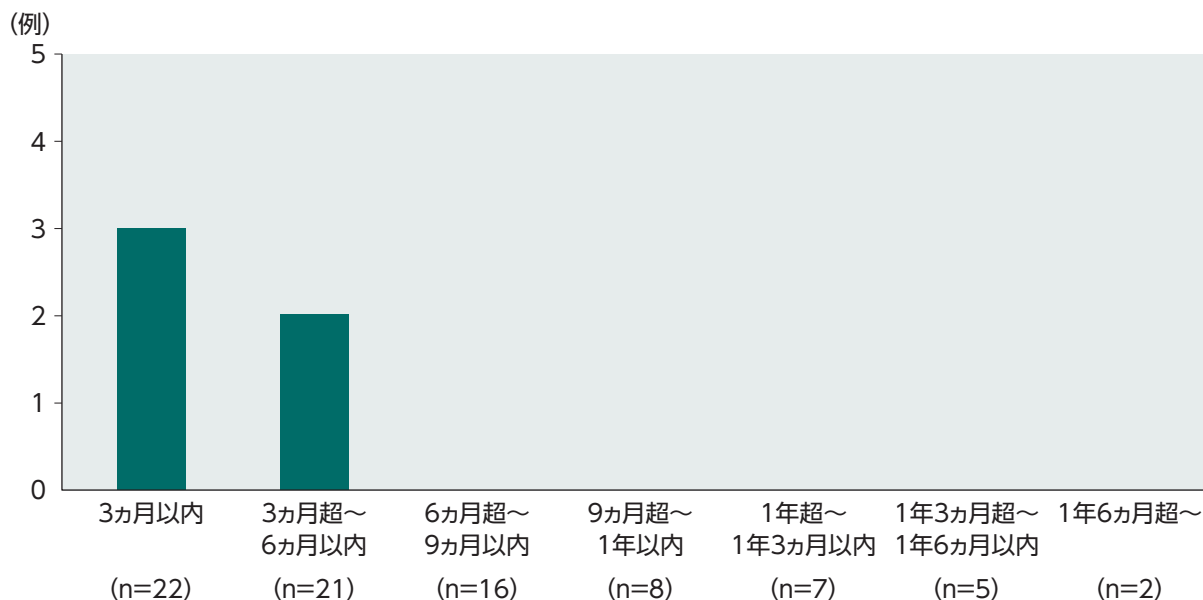
国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03試験)⁴⁾において、全体集団^{*1}で報告された心機能障害の副作用は5例(7件)に発現しており、転帰は回復2件、軽快3件、未回復2件でした。全体集団^{*1}において認められた5例の心機能障害の副作用のうち、Grade 3以上の発現は認められませんでした。

副作用項目	国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03試験)	
	全体 ^{*1} (N=22)	
	全Grade	Grade 3-4
心機能障害	5(22.7%)	
浮腫	1(4.5%)	
末梢性浮腫	2(9.1%)	
駆出率減少	3(13.6%)	

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。

● 全体集団における副作用(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)

【悪性黒色腫^{*1}、甲状腺癌^{*2}、結腸・直腸癌^{*3}(セツキシマブ(遺伝子組換え)との併用、又はセツキシマブ(遺伝子組換え)及びビニメチニブとの併用時)】

	副作用	処置
メクトビ	駆出率減少	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 → 休薬(回復するまで) 悪性黒色腫、甲状腺癌 → 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 → 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 Grade 3~4 → 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) 悪性黒色腫、甲状腺癌 → 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 28日以内に回復せず → 投与中止 結腸・直腸癌 → 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 21日以内に回復せず → 投与中止 Grade 4 → 投与中止

【結腸・直腸癌^{*3}(セツキシマブ(遺伝子組換え)、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用時)】

	副作用	処置
ビラフトビ	上記以外の副作用 ^{注)}	Grade 1 → 投与継続 Grade 2 再発 → 休薬(Grade 1以下に回復するまで) Grade 3 → 休薬(Grade 1以下に回復するまで) Grade 4 → 投与中止 Grade 4 → 休薬(Grade 1以下に回復するまで) 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 再発 → 投与中止を考慮 再発 → 投与中止

GradeはNCI-CTCAE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根治切除不能な甲状腺癌、BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

*3：「ビラフトビ」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、「メクトビ」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



甲状腺癌

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 v5.0-JCOG)]⁵⁾

	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	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る;入院を要する;症状の新規発症	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 $\geq$ 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	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。LVEFの計測には2D disk summation法を用いることが標準的ですが、3Dによる解析は良好な画像が取得できれば正確で再現性に優れる可能性があり、近年ではAIを用いた自動計測が行われるようになり、こちらも良好な画像が取得できれば再現性や客観性の面で優れる可能性があるとされています。また、LVEFは、弁膜症やシャント疾患の存在下では正常値が通常よりも高くなること、肥大大心では収縮能を過大評価することなど注意点もあるとされています。

日本循環器学会:循環器学用語集-第4版-
 日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン:心不全診療ガイドライン(2025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)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。

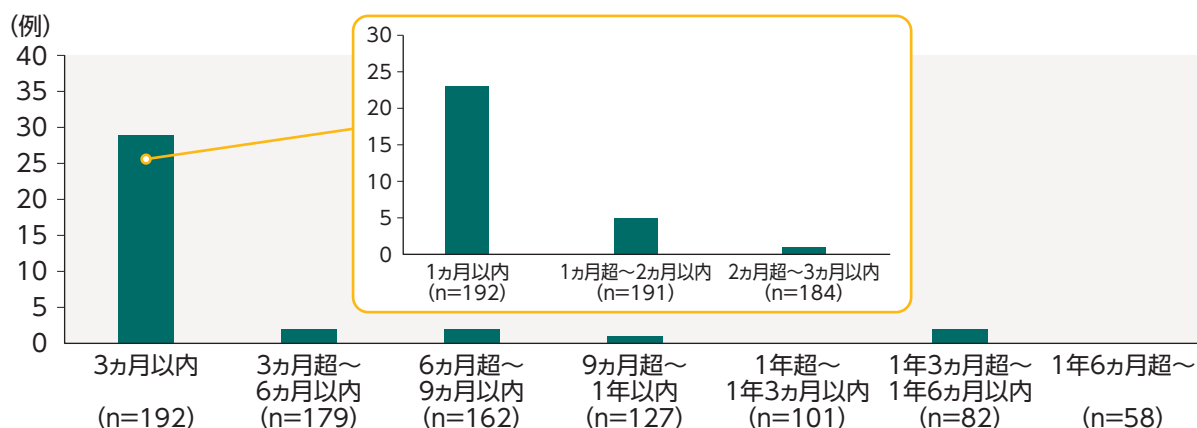
副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301試験Part 1)					
	COMBO 450群 ^{*1} (n=192)		ビラフトビ群 ^{*2} (n=192)		ベムラフェニブ群 ^{*3} (n=186)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
肝機能障害	36 (18.8%)	22 (11.5%)	19 (9.9%)	8 (4.2%)	38 (20.4%)	8 (4.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (6.3%)	3 (1.6%)	6 (3.1%)		14 (7.5%)	3 (1.6%)
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



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】(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)※

国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)²⁾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^{*1}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。

※：「ピラフトビ」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、「メクトビ」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

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%)	

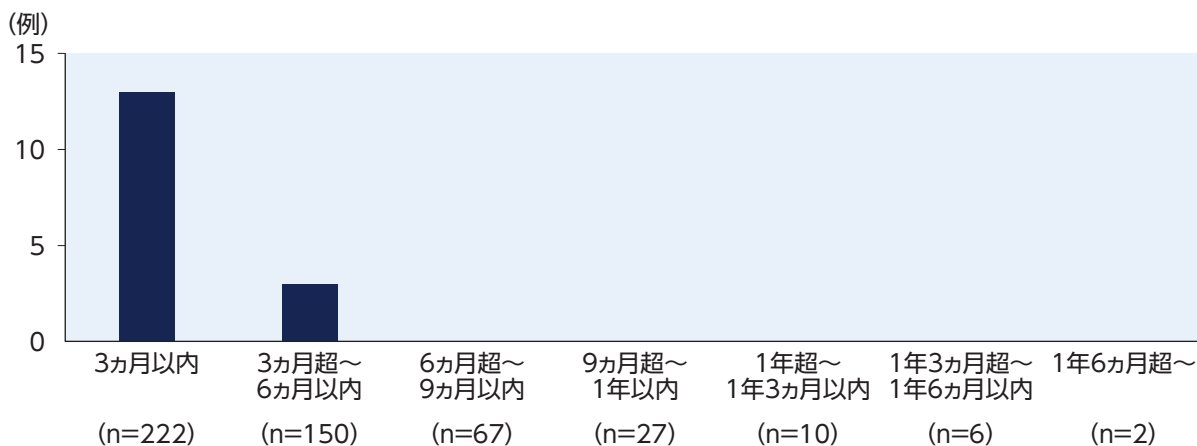
死亡例 (Grade 5) は認められなかった。

*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、フロ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



【甲状腺癌】

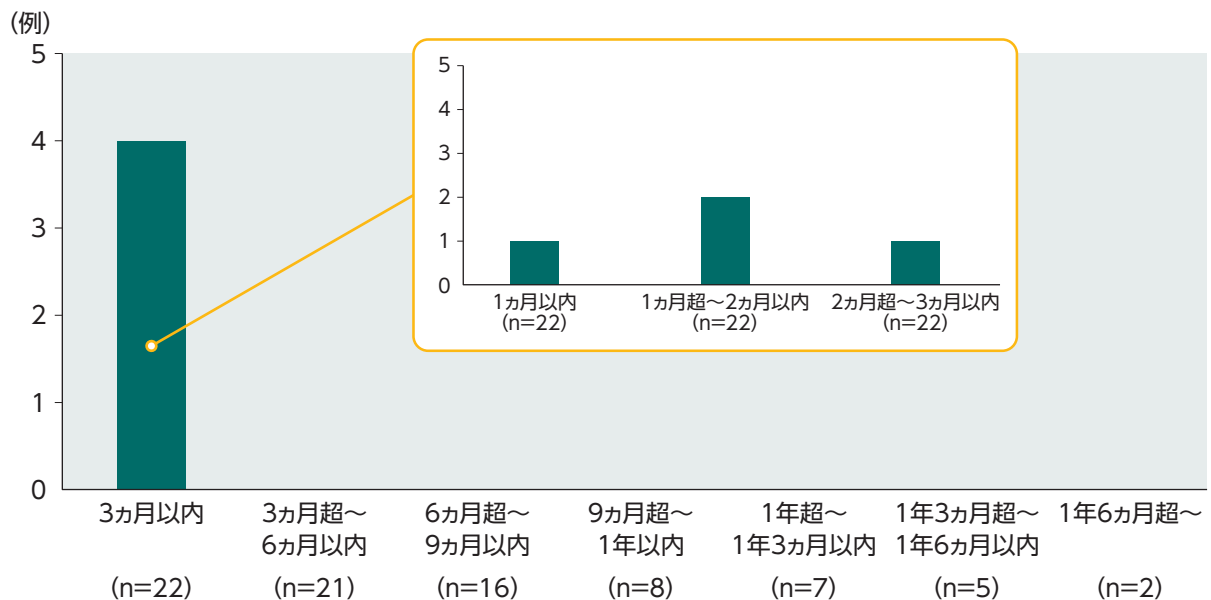
国内第Ⅱ相試験 (ONO-7702/7703-03試験)⁴⁾において、全体集団^{*1}で報告された肝機能障害の副作用は4例(6件)に発現しており、転帰は回復4件、未回復2件でした。
全体集団^{*1}において認められた4例の肝機能障害の副作用のうち、Grade 3のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が1例認められました。

副作用項目	国内第Ⅱ相試験 (ONO-7702/7703-03試験)	
	全体 ^{*1} (N=22)	
	全Grade	Grade 3-4
肝機能障害	4 (18.2%)	1 (4.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5%)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (13.6%)	1 (4.5%)

死亡例 (Grade 5) は認められなかった。

*1：ピラフトビ(450mg) 及びメクトビ(45mg×2)を併用投与した。

● 全体集団における副作用(肝機能障害)の発現時期



甲状腺癌

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

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)

【悪性黒色腫^{*1}、甲状腺癌^{*2}、結腸・直腸癌^{*3}(セツキシマブ(遺伝子組換え)との併用、又はセツキシマブ(遺伝子組換え)及びビニメチニブとの併用時)】

	副作用	処置
ビラフトビ	AST増加、ALT増加	Grade 1 → 投与継続 Grade 2 血清ビリルビン上昇を伴わない → 14日を超えて継続 → 投与継続 血清ビリルビン上昇を伴う → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) Grade 3 血清ビリルビン上昇を伴わない → 7日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与 血清ビリルビン上昇を伴う → 7日以内に回復せず → 投与中止 14日以内に回復 → 再開する場合、同量投与 14日超で回復 → 再開する場合、1段階減量して投与 Grade 4 → 投与中止
メクトビ	AST増加、ALT増加	Grade 1 → 投与継続 Grade 2 血清ビリルビン上昇を伴わない → 14日以内に回復 → 再開する場合、同量投与 血清ビリルビン上昇を伴う → 14日超で回復 → 再開する場合、1段階減量して投与 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 再発 → 休薬し、回復後1段階減量して投与 Grade 3 血清ビリルビン上昇を伴わない → 7日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与 血清ビリルビン上昇を伴う → 7日以内に回復せず → 投与中止 Grade 4 → 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) 悪性黒色腫、甲状腺癌 → 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 → 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 4 → 投与中止

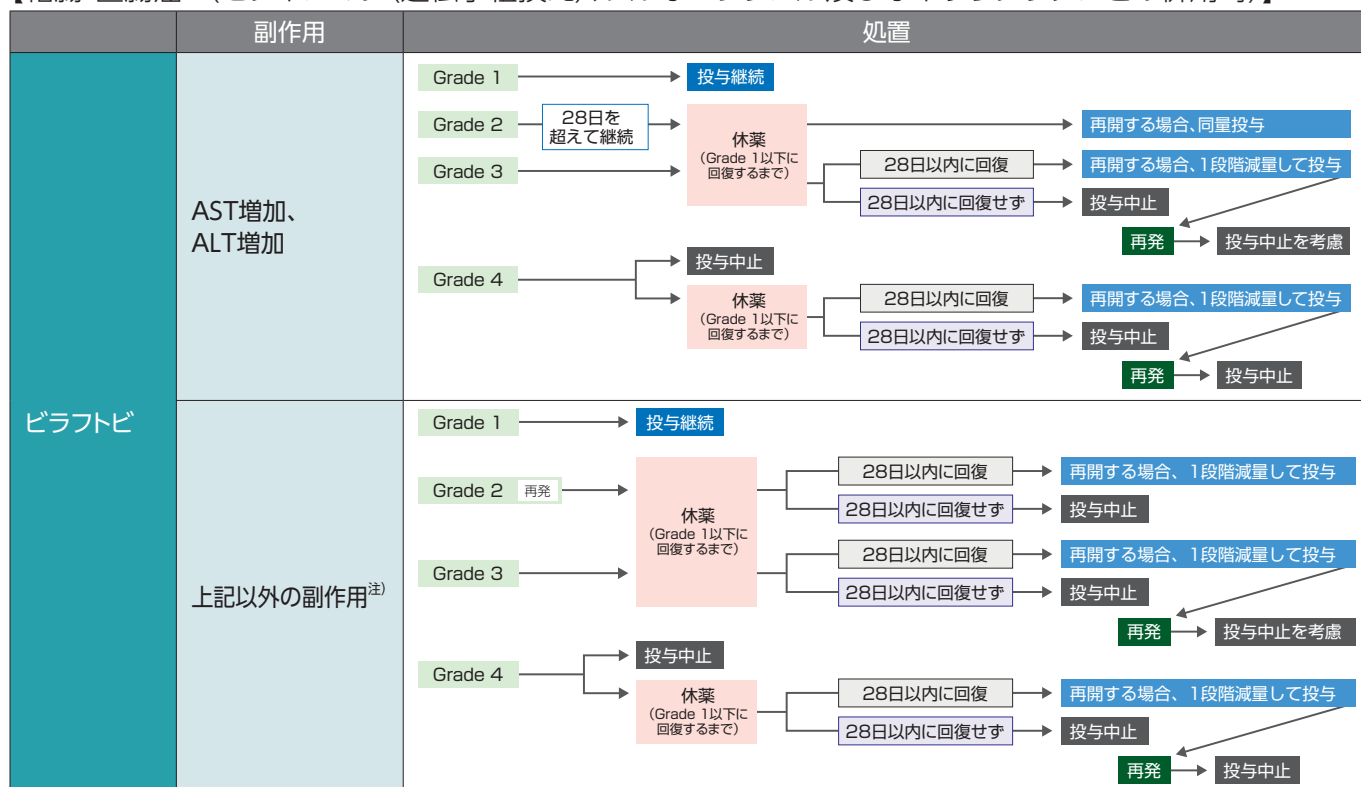
GradeはNCI-CTCAEに準じる。

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根治切除不能な甲状腺癌、BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

*3 : 「ビラフトビ」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、「メクトビ」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

【結腸・直腸癌^{*1} (セツキシマブ(遺伝子組換え)、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用時)】

GradeはNCI-CTCAE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: 「ビラフトビ」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、「メフトビ」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 v5.0-JCOG)】⁵⁾

	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; 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; 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
上段: ベースラインが基準範囲内の場合 下段: ベースラインが異常値の場合					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN 1.5-3.0×ベースライン	>3.0-5.0×ULN >3.0-5.0×ベースライン	>5.0-20.0×ULN >5.0-20.0×ベースライン	>20.0×ULN >20.0×ベースライン	—
アルカリホスファターゼ増加	>ULN-2.5×ULN 2.0-2.5×ベースライン	>2.5-5.0×ULN >2.5-5.0×ベースライン	>5.0-20.0×ULN >5.0-20.0×ベースライン	>20.0×ULN >20.0×ベースライン	—
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 1.5-3.0×ベースライン	>3.0-5.0×ULN >3.0-5.0×ベースライン	>5.0-20.0×ULN >5.0-20.0×ベースライン	>20.0×ULN >20.0×ベースライン	—
血中ビリルビン増加	>ULN-1.5×ULN >1.0-1.5×ベースライン	>1.5-3.0×ULN >1.5-3.0×ベースライン	>3.0-10.0×ULN >3.0-10.0×ベースライン	>10.0×ULN >10.0×ベースライン	—
GGT増加	>ULN-2.5×ULN 2.0-2.5×ベースライン	>2.5-5.0×ULN >2.5-5.0×ベースライン	>5.0-20.0×ULN >5.0-20.0×ベースライン	>20.0×ULN >20.0×ベースライン	—



悪性黒色腫



結腸・直腸癌



甲状腺癌

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

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)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。

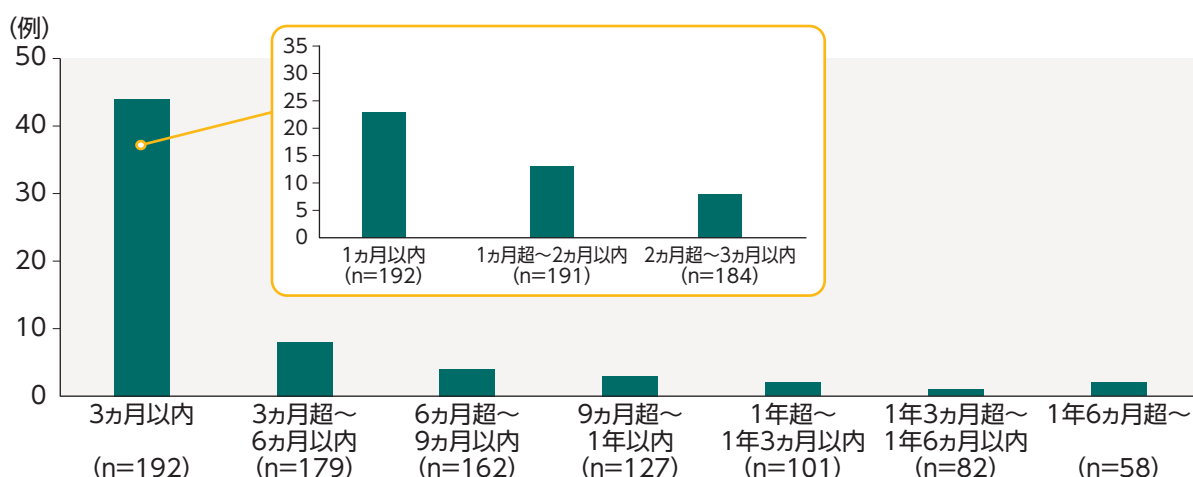
副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)					
	COMBO 450群 ^{*1} (n=192)		ビラフトビ群 ^{*2} (n=192)		ベムラフェニブ群 ^{*3} (n=186)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
横紋筋融解症	64(33.3%)	11(5.7%)	62(32.3%)	22(11.5%)	44(23.7%)	3(1.6%)
横紋筋融解症	1(0.5%)	1(0.5%)				
急性腎障害	1(0.5%)	1(0.5%)			2(1.1%)	1(0.5%)
筋炎	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%)	
血中ミオグロビン増加	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】(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)*

国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)²⁾において、3剤併用群*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*¹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。

※：「ビラフトビ」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、「メクトビ」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

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%)				

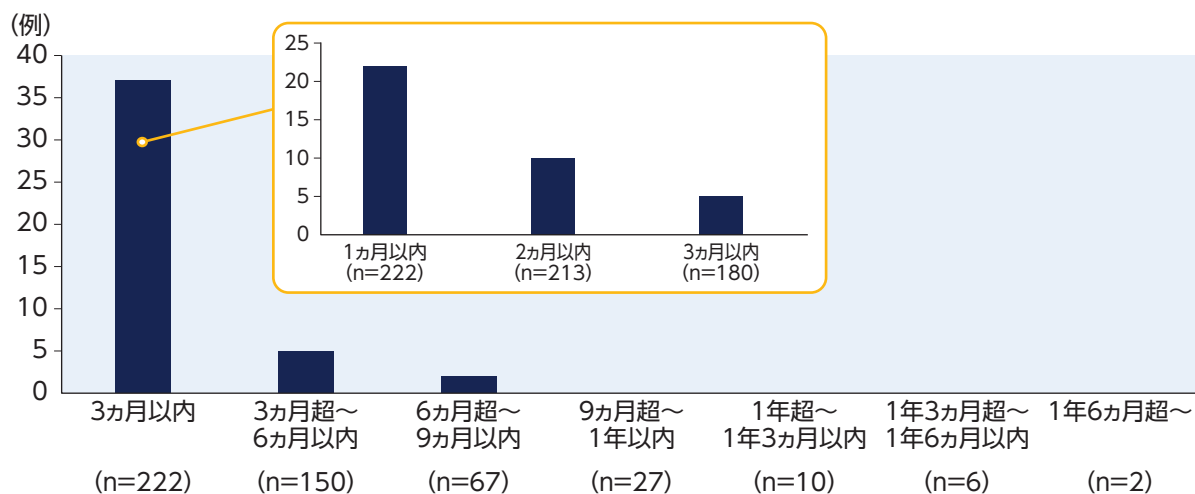
死亡例(Grade 5)は認められなかった。

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

*2：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(横紋筋融解症)の発現時期



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

【甲状腺癌】

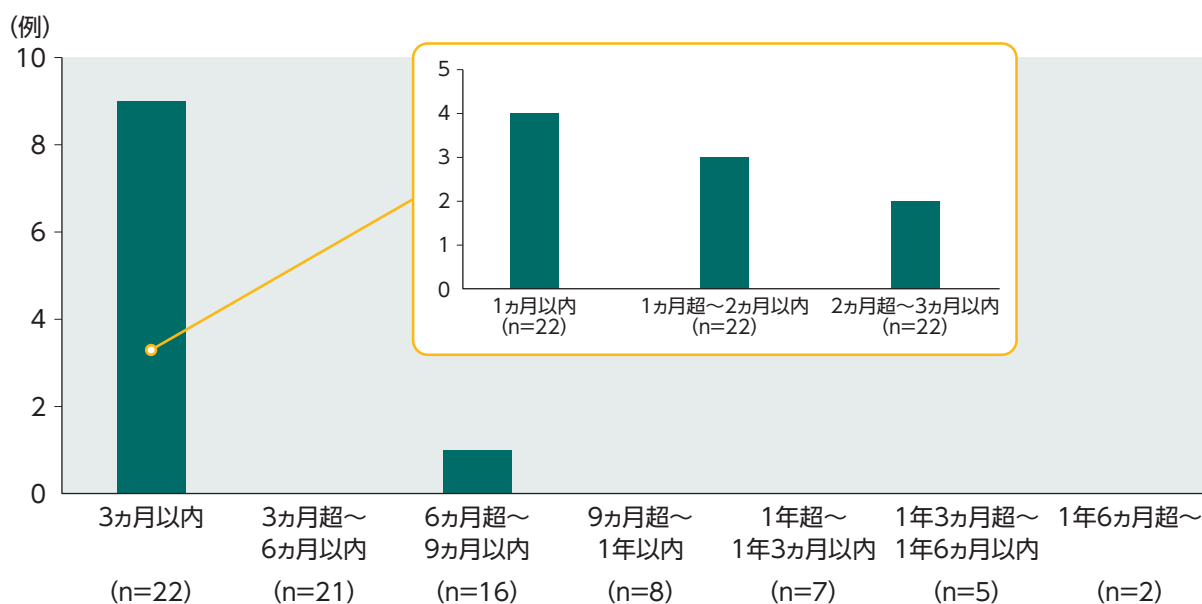
国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03試験)⁴⁾において、全体集団^{*1}で報告された横紋筋融解症の副作用は10例(17件)に発現しており、転帰は回復14件、未回復3件でした。全体集団^{*1}において認められた10例の横紋筋融解症の副作用のうち、Grade 3以上の発現は認められませんでした。

副作用項目	国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03試験)	
	全体 ^{*1} (N=22)	
	全Grade	Grade 3-4
横紋筋融解症	10 (45.5%)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (18.2%)	
血中クレアチニン増加	4 (18.2%)	
糸球体濾過率減少	1 (4.5%)	
筋肉痛	3 (13.6%)	

死亡例(Grade 5)は認められなかった。

*1：ピラフトビ(450mg)及びメクトビ(45mg×2)を併用投与した。

● 全体集団における副作用(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)

【悪性黒色腫^{*1}、甲状腺癌^{*2}、結腸・直腸癌^{*3}(セツキシマブ(遺伝子組換え)との併用、又はセツキシマブ(遺伝子組換え)及びビニメチニブとの併用時)】

	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) → 悪性黒色腫、甲状腺癌 → 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 → 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 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、甲状腺癌 → 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 → 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) → 悪性黒色腫、甲状腺癌 → 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 → 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 Grade 4 → 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) → 悪性黒色腫、甲状腺癌 → 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 28日以内に回復せず → 投与中止 結腸・直腸癌 → 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 21日以内に回復せず → 投与中止 Grade 4 → 投与中止

【結腸・直腸癌^{*3}(セツキシマブ(遺伝子組換え)、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用時)】

	副作用	処置
ビラフトビ	上記以外の副作用 ^{注)}	Grade 1 → 投与継続 Grade 2 再発 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 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 Grade 3 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 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 Grade 4 → 投与中止 再発 → 投与中止を考慮 再発 → 投与中止

GradeはNCI-CTCAE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根治切除不能な甲状腺癌、BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

*3: 「ビラフトビ」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、「メクトビ」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



悪性黒色腫



結腸・直腸癌



甲状腺癌

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



悪性黒色腫



結腸・直腸癌



甲状腺癌

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 v5.0-JCOG)】⁵⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
横紋筋融解症	症状がなく、治療を要さない; 検査値異常のみ	治療を要するが緊急性はない	症状があり、緊急処置を要する	生命を脅かす; 透析を要する	死亡
急性腎障害	—	—	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	生命を脅かす; 緊急処置を要する	—
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; 患者の自覚はあるが、診察では明らかではない	症状がある; 診察にて明らか; 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の制限	—	—

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)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。

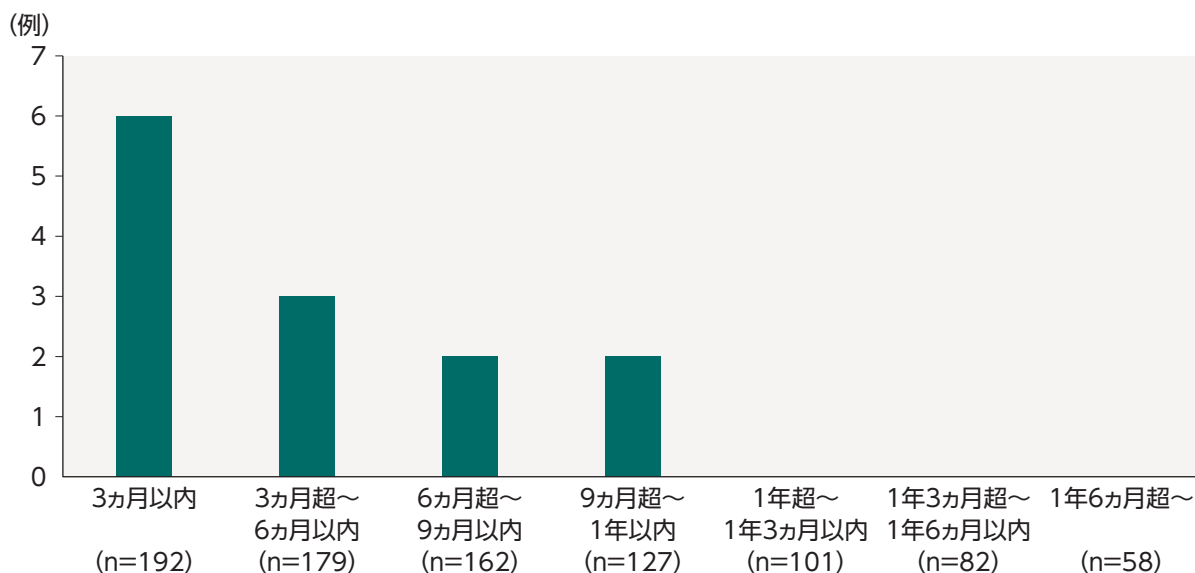
副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301試験Part 1)					
	COMBO 450群 ^{*1} (n=192)		ビラフトビ群 ^{*2} (n=192)		ペムラフェニブ群 ^{*3} (n=186)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
高血圧	13 (6.8%)	5 (2.6%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	11 (5.9%)	5 (2.7%)
高血圧	12 (6.3%)	5 (2.6%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	11 (5.9%)	5 (2.7%)
高血圧クリーゼ	1 (0.5%)					

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】(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)※

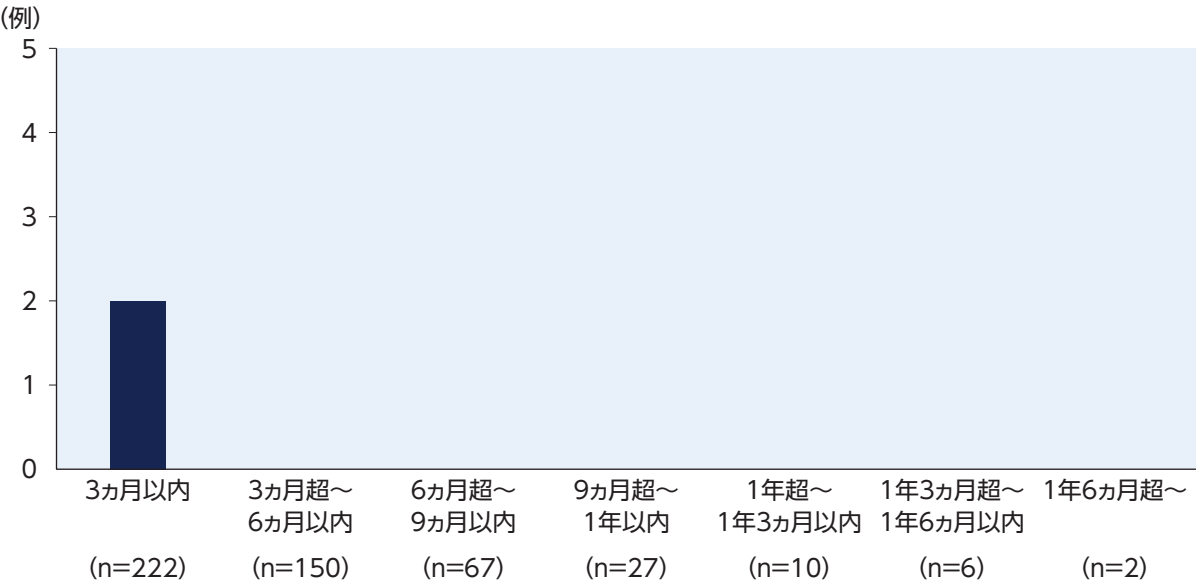
国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)²⁾において、3剤併用群^{*1}で報告された高血圧の副作用は2例(2件)に発現しており、転帰は回復1件、未回復1件でした。また、2剤併用群^{*2}では2例(3件)に高血圧が認められ、転帰は回復2件、未回復1件でした。なお、3剤併用群^{*1}の日本人集団(3例)において高血圧の発現は認められませんでした。

※：「ビラフトビ」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、「メフトビ」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

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



【甲状腺癌】

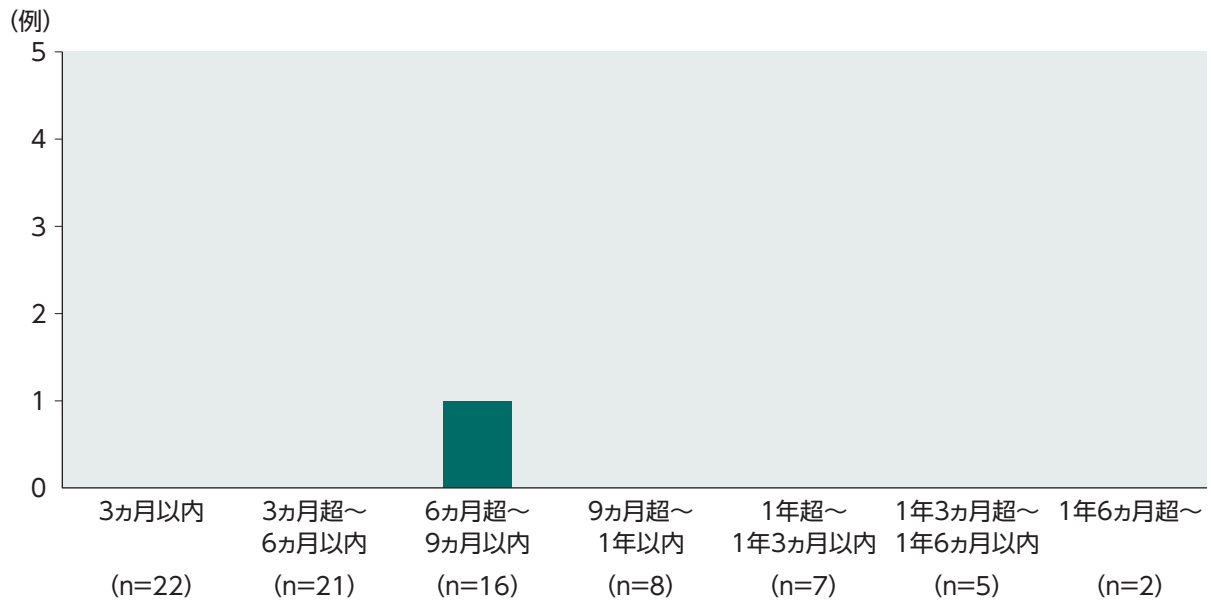
国内第Ⅱ相試験 (ONO-7702/7703-03試験)⁴⁾において、全体集団^{*1}で報告された高血圧の副作用は1例(1件)に発現しており、転帰は未回復1件でした。
全体集団^{*1}において認められた1例の高血圧の副作用のうち、Grade 3以上の発現は認められませんでした。

副作用項目	国内第Ⅱ相試験 (ONO-7702/7703-03試験)	
	全体 ^{*1} (N=22)	
	全Grade	Grade 3-4
高血圧	1 (4.5%)	
高血圧	1 (4.5%)	

死亡例 (Grade 5) は認められなかった。

*1：ピラフトビ(450mg) 及びメクトビ(45mg×2)を併用投与した。

● 全体集団における副作用(高血圧)の発現時期



甲状腺癌

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

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)

【悪性黒色腫^{*1}、甲状腺癌^{*2}、結腸・直腸癌^{*3}(セツキシマブ(遺伝子組換え)との併用、又はセツキシマブ(遺伝子組換え)及びビニメチニブとの併用時)】

	副作用	処置
ビラフトビ／メフトビ	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) → 悪性黒色腫、甲状腺癌 → 28日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与を考慮 → 結腸・直腸癌 → 21日以内に回復 → 再開する場合、1段階減量して投与を考慮
		Grade 4 → 投与中止

【結腸・直腸癌^{*3}(セツキシマブ(遺伝子組換え)、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用時)】

	副作用	処置
ビラフトビ	上記以外の副作用 ^{注)}	Grade 1 → 投与継続
		Grade 2 再発 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 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
		Grade 3 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) → 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
		Grade 4 → 投与中止
		再発 → 投与中止を考慮

GradeはNCI-CTCAE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根治切除不能な甲状腺癌、BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

*3 : 「ビラフトビ」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、「メフトビ」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 v5.0-JCOG)】⁵⁾

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
高血圧	成人：収縮期血圧120-139mmHgまたは拡張期血圧80-89mmHg; 小児：収縮期/拡張期血圧>90パーセンタイルかつ<95パーセンタイル; 青年：<95パーセンタイルであっても、血圧120/80mmHg	成人：収縮期血圧140-159mmHgまたは拡張期血圧90-99mmHg; ベースラインで行っていた内科的治療の変更を要する; 再発性または持続性(≧24時間); 症状を伴う>20mmHg(拡張期血圧)の上昇または>140/90mmHgへの上昇(以前正常であった場合); 単剤の薬物治療を要する; 小児および青年：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; 収縮期/拡張期血圧が>95パーセンタイルと99パーセンタイルの5mmHg上の間; 青年：<95パーセンタイルであっても、収縮期血圧130-139mmHgまたは拡張期血圧80-89mmHg	成人：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; 小児および青年：収縮期/拡張期血圧が99パーセンタイルより5mmHg上回る	成人および小児：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	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)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。

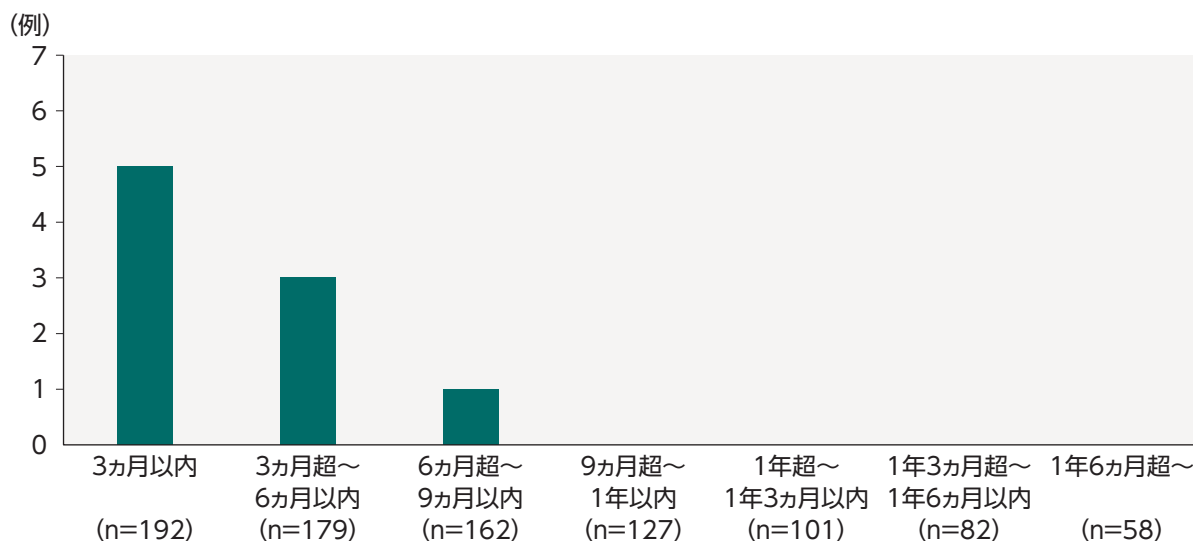
副作用項目	国際共同第Ⅲ相試験(CMEK162B2301試験Part 1)					
	COMBO 450群 ^{*1} (n=192)		ビラフトビ群 ^{*2} (n=192)		ペムラフェニブ群 ^{*3} (n=186)	
	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4	全Grade	Grade 3-4
出血	9 (4.7%)	1 (0.5%)	6 (3.1%)		3 (1.6%)	
胃腸出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)				
血精液症	1 (0.5%)					
血尿			2 (1.0%)		1 (0.5%)	
血便排泄	1 (0.5%)		1 (0.5%)			
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】(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)※

国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)²⁾において、3剤併用群^{*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剤併用群^{*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剤併用群^{*1}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。

※：「ビラフトビ」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、「メフトビ」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

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
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%)					

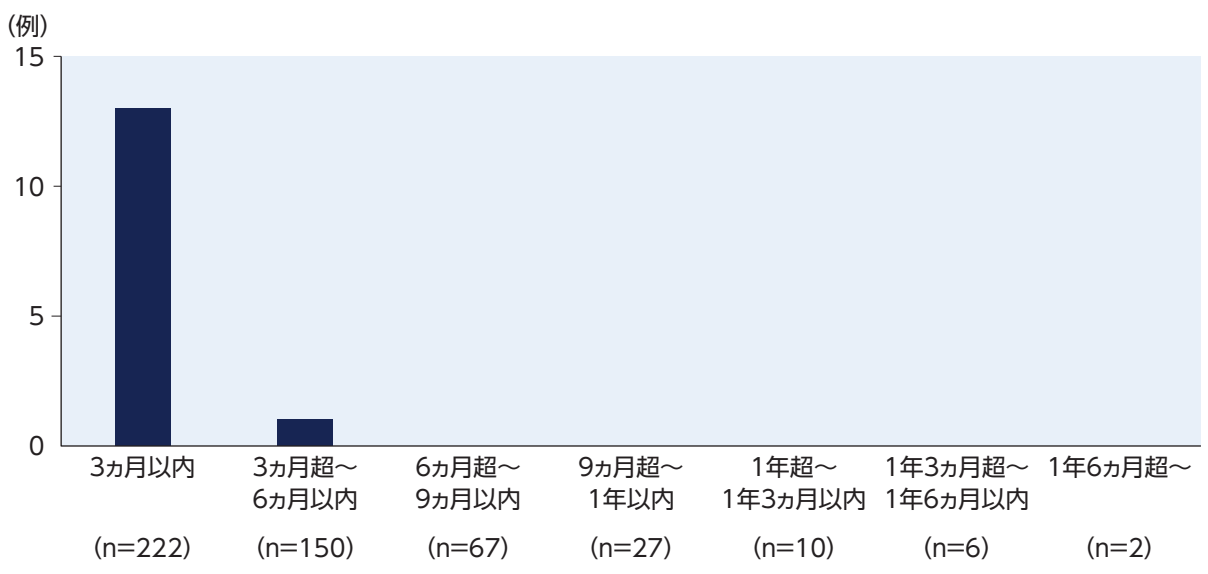
死亡例 (Grade 5) は認められなかった。

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

*2：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(出血)の発現時期

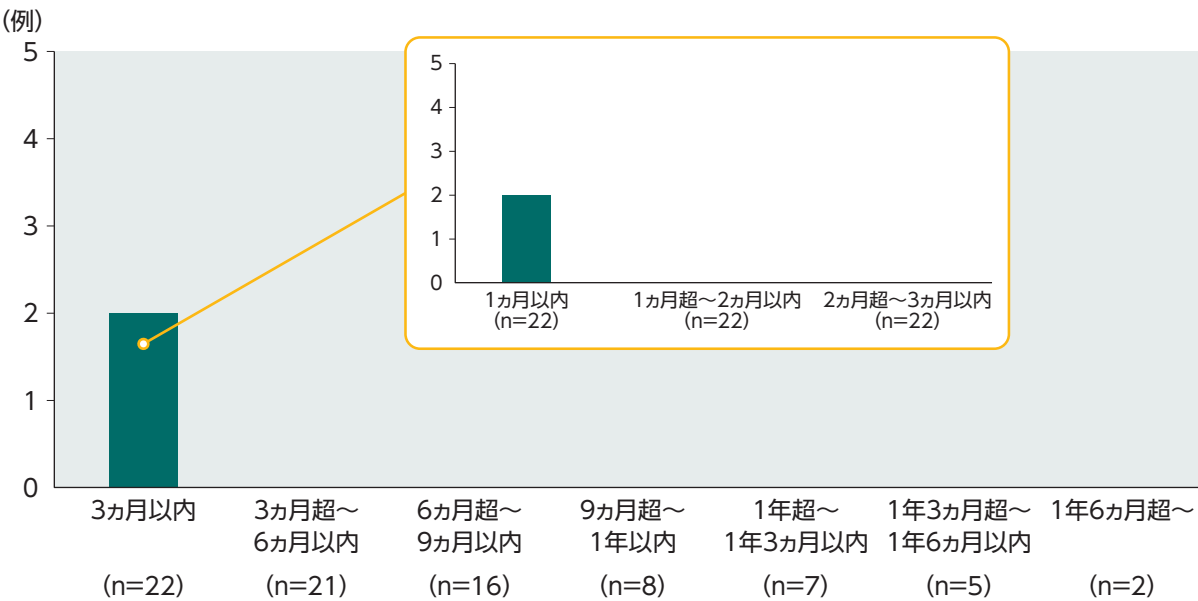


【甲状腺癌】 国内第Ⅱ相試験 (ONO-7702/7703-03試験)⁴⁾において、全体集団^{*1}で報告された出血の副作用は2例(2件)に発現しており、転帰は回復2件でした。
全体集団^{*1}において認められた2例の出血の副作用のうち、Grade 3以上の発現は認められませんでした。

副作用項目	国内第Ⅱ相試験 (ONO-7702/7703-03試験)	
	全体 ^{*1} (N=22)	
	全Grade	Grade 3-4
出血	2 (9.1%)	
咯血	1 (4.5%)	
紫斑	1 (4.5%)	

死亡例 (Grade 5) は認められなかった。
^{*1} : ピラフトビ(450mg) 及びメクトビ(45mg×2) を併用投与した。

● 全体集団における副作用(出血)の発現時期



甲状腺癌

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

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)

【悪性黒色腫^{*1}、甲状腺癌^{*2}、結腸・直腸癌^{*3}(セツキシマブ(遺伝子組換え)との併用、又はセツキシマブ(遺伝子組換え)及びビニメチニブとの併用時)】

	副作用	処置
ビラフトビ／メフトビ	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) - 悪性黒色腫、甲状腺癌 → 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 → 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 4 → 投与中止

【結腸・直腸癌^{*3}(セツキシマブ(遺伝子組換え)、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用時)】

	副作用	処置
ビラフトビ	上記以外の副作用 ^{注)}	Grade 1 → 投与継続
		Grade 2 再発 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) 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
		Grade 3 → 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) 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
		Grade 4 → 投与中止 - 休薬 (Grade 1以下に回復するまで) 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

GradeはNCI-CTCAE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根治切除不能な甲状腺癌、BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

*3 : 「ビラフトビ」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、「メフトビ」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 v5.0-JCOG)】⁵⁾

	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; 待機的侵襲的治療を要する; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急の侵襲的治療を要する	死亡
子宮出血	軽度の症状; 治療を要さない	中等度の症状; 治療を要する	輸血を要する; 侵襲的治療を要する; 入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
痔出血、直腸出血	軽度の症状; 治療を要さない	中等度の症状; 治療を要する	輸血を要する; 侵襲的治療を要する; 入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
鼻出血	軽度の症状; 治療を要さない	中等度の症状; 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)	輸血を要する; 侵襲的治療を要する(例: 出血部位の止血)	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
紫斑	病変部の合計が体表面積の<10%を占める	病変部の合計が体表面積の10-30%を占める; 外傷による出血	病変部の合計が体表面積の>30%を占める; 自然出血	—	—

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、フェブキシソスタット内服及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	—



悪性黒色腫



結腸・直腸癌



甲状腺癌

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

● 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、痙攣などを併じた場合、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)】⁵⁾

	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)²⁾

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)



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

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。

【結腸・直腸癌】

国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-7702-03/C4221015試験第Ⅲ相パート)³⁾

いずれかの群で5%以上に発現した副作用

化学療法歴のない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 (ONO-7702-03/C4221015試験) の第Ⅲ相パートにおいて、EC+FOLFOX群、対照群で、それぞれ100.0% (232/232例)、94.8% (217/229例) 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。

	EC+FOLFOX群 ^{*1}	対照群 ^{*2}
安全性評価対象例数	232例	229例
副作用発現症例数 (%)	232 (100.0)	217 (94.8)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)			
	EC+FOLFOX群		対照群	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血液およびリンパ系障害	124 (53.4)	60 (25.9)	101 (44.1)	40 (17.5)
貧血	78 (33.6)	23 (9.9)	45 (19.7)	6 (2.6)
好中球減少症	55 (23.7)	35 (15.1)	56 (24.5)	23 (10.0)
血小板減少症	31 (13.4)	0 (0.0)	19 (8.3)	0 (0.0)
胃腸障害	181 (78.0)	18 (7.8)	170 (74.2)	27 (11.8)
悪心	116 (50.0)	7 (3.0)	107 (46.7)	8 (3.5)
嘔吐	77 (33.2)	6 (2.6)	44 (19.2)	4 (1.7)
下痢	64 (27.6)	2 (0.9)	105 (45.9)	10 (4.4)
口内炎	34 (14.7)	5 (2.2)	33 (14.4)	3 (1.3)
便秘	25 (10.8)	0 (0.0)	23 (10.0)	1 (0.4)
腹痛	9 (3.9)	0 (0.0)	19 (8.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および 投与部位の状態	157 (67.7)	19 (8.2)	119 (52.0)	12 (5.2)
疲労	56 (24.1)	3 (1.3)	57 (24.9)	5 (2.2)
無力症	55 (23.7)	8 (3.4)	31 (13.5)	3 (1.3)
粘膜の炎症	33 (14.2)	4 (1.7)	23 (10.0)	1 (0.4)
発熱	25 (10.8)	3 (1.3)	11 (4.8)	0 (0.0)
倦怠感	19 (8.2)	1 (0.4)	20 (8.7)	2 (0.9)
感染症および寄生虫症	39 (16.8)	5 (2.2)	25 (10.9)	8 (3.5)
爪囲炎	18 (7.8)	1 (0.4)	5 (2.2)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	19 (8.2)	2 (0.9)	13 (5.7)	2 (0.9)
注入に伴う反応	16 (6.9)	2 (0.9)	9 (3.9)	0 (0.0)
臨床検査	146 (62.9)	78 (33.6)	104 (45.4)	53 (23.1)
好中球数減少	77 (33.2)	44 (19.0)	67 (29.3)	39 (17.0)
血小板数減少	52 (22.4)	3 (1.3)	31 (13.5)	3 (1.3)
白血球数減少	42 (18.1)	13 (5.6)	31 (13.5)	8 (3.5)
リパーゼ増加	41 (17.7)	32 (13.8)	13 (5.7)	6 (2.6)
体重減少	35 (15.1)	3 (1.3)	14 (6.1)	0 (0.0)



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

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)			
	EC+FOLFOX群		対照群	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
アラニンアミノ トランスフェラーゼ増加	26 (11.2)	3 (1.3)	24 (10.5)	4 (1.7)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	21 (9.1)	2 (0.9)	25 (10.9)	3 (1.3)
代謝および栄養障害	114 (49.1)	13 (5.6)	63 (27.5)	8 (3.5)
食欲減退	75 (32.3)	3 (1.3)	47 (20.5)	2 (0.9)
低マグネシウム血症	34 (14.7)	3 (1.3)	5 (2.2)	1 (0.4)
低カリウム血症	19 (8.2)	2 (0.9)	13 (5.7)	3 (1.3)
低アルブミン血症	16 (6.9)	0 (0.0)	9 (3.9)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	84 (36.2)	6 (2.6)	17 (7.4)	1 (0.4)
関節痛	47 (20.3)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	28 (12.1)	0 (0.0)	6 (2.6)	0 (0.0)
神経系障害	186 (80.2)	56 (24.1)	161 (70.3)	24 (10.5)
末梢性ニューロパチー	62 (26.7)	17 (7.3)	53 (23.1)	8 (3.5)
末梢性感覚ニューロパチー	62 (26.7)	16 (6.9)	54 (23.6)	8 (3.5)
味覚不全	34 (14.7)	0 (0.0)	30 (13.1)	0 (0.0)
錯感覚	32 (13.8)	10 (4.3)	19 (8.3)	4 (1.7)
神経毒性	26 (11.2)	13 (5.6)	19 (8.3)	0 (0.0)
頭痛	17 (7.3)	0 (0.0)	5 (2.2)	0 (0.0)
浮動性めまい	15 (6.5)	0 (0.0)	13 (5.7)	0 (0.0)
腎および尿路障害	12 (5.2)	3 (1.3)	20 (8.7)	4 (1.7)
蛋白尿	3 (1.3)	0 (0.0)	16 (7.0)	3 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	57 (24.6)	4 (1.7)	66 (28.8)	6 (2.6)
鼻出血	28 (12.1)	0 (0.0)	28 (12.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	184 (79.3)	16 (6.9)	66 (28.8)	2 (0.9)
発疹	64 (27.6)	3 (1.3)	5 (2.2)	0 (0.0)
脱毛症	53 (22.8)	0 (0.0)	26 (11.4)	0 (0.0)
びらん様皮膚炎	43 (18.5)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	42 (18.1)	0 (0.0)	7 (3.1)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症 候群	36 (15.5)	7 (3.0)	22 (9.6)	2 (0.9)
皮膚乾燥	34 (14.7)	1 (0.4)	9 (3.9)	0 (0.0)
そう痒症	27 (11.6)	0 (0.0)	4 (1.7)	0 (0.0)
色素沈着障害	17 (7.3)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
血管障害	9 (3.9)	2 (0.9)	38 (16.6)	8 (3.5)
高血圧	3 (1.3)	0 (0.0)	30 (13.1)	5 (2.2)

有害事象は、MedDRA v27.1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：ピラフトビ(300mg)、セツキシマブ及びFOLFOX[フルオロウラシル、ホリナート[®](レボホリナート)及びオキサリプラチン]を併用投与した。

*2：FOLFOX±ベバシズマブ、CAPOX[カペシタビン及びオキサリプラチンの併用療法]±ベバシズマブ、又はFOLFOXIRI[フルオロウラシル、ホリナート[®](レボホリナート)、オキサリプラチン及びイリノテカンの併用療法]±ベバシズマブのいずれかを無作為化前に治験責任医師が選択して投与した。

※：本邦未承認

[甲状腺癌]

国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03試験)⁴⁾

全体集団で5%以上に発現した副作用

BRAF V600遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03試験)において、全体集団^{*1}の患者90.9%(20例)に副作用が認められました。全体集団^{*1}において、発現率5%以上の副作用を以下に示します。

安全性評価対象例数	22例
副作用発現症例数(%)	20(90.9)

副作用器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
内分泌障害	3(13.6)	0(0.0)
甲状腺機能低下症	3(13.6)	0(0.0)
眼障害	15(68.2)	0(0.0)
漿液性網膜剥離	5(22.7)	0(0.0)
黄斑浮腫	3(13.6)	0(0.0)
視野欠損	3(13.6)	0(0.0)
視力障害	2(9.1)	0(0.0)
胃腸障害	12(54.5)	1(4.5)
悪心	10(45.5)	0(0.0)
下痢	4(18.2)	0(0.0)
嘔吐	4(18.2)	0(0.0)
口内炎	3(13.6)	0(0.0)
便秘	2(9.1)	0(0.0)
一般・全身障害および 投与部位の状態	8(36.4)	0(0.0)
疲労	5(22.7)	0(0.0)
末梢性浮腫	2(9.1)	0(0.0)
発熱	2(9.1)	0(0.0)
臨床検査	14(63.6)	6(27.3)
リパーゼ増加	4(18.2)	4(18.2)
血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	4(18.2)	0(0.0)
血中クレアチニン増加	4(18.2)	0(0.0)
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	3(13.6)	1(4.5)
駆出率減少	3(13.6)	0(0.0)
好中球数減少	2(9.1)	1(4.5)
心電図QT延長	2(9.1)	0(0.0)
代謝および栄養障害	6(27.3)	0(0.0)
食欲減退	6(27.3)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	7(31.8)	0(0.0)
関節痛	4(18.2)	0(0.0)
筋肉痛	3(13.6)	0(0.0)
筋痙攣	2(9.1)	0(0.0)



甲状腺癌

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

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
神経系障害	5 (22.7)	0 (0.0)
味覚障害	2 (9.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	14 (63.6)	2 (9.1)
手掌・足底発赤知覚不全 症候群	6 (27.3)	1 (4.5)
そう痒症	3 (13.6)	1 (4.5)
発疹	3 (13.6)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	3 (13.6)	0 (0.0)
脱毛症	2 (9.1)	0 (0.0)
湿疹	2 (9.1)	0 (0.0)

有害事象は、MedDRA v25.1を用いて読み替え、Grade分類はCTCAE v5.0を用いて評価しました。

*1：ピラフトビ(450mg) 及びメクトビ(45mg×2)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おりません。

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おりません。

メフトビ錠

メフトビ錠の用法及び用量に食事条件は規定しておりません。

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、メフトビ錠の用法及び用量において食事条件を規定しておりません。

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。

メフトビ錠

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。



悪性黒色腫



結腸・直腸癌



甲状腺癌

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

[悪性黒色腫]

国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301試験Part 1)¹⁾

一部承認外の効能又は効果や用法及び用量を含みますが、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：

【選択基準】

- ・18歳以上
- ・局所進行切除不能又は転移性皮膚悪性黒色腫又は原発不明の悪性黒色腫患者
- ・AJCC病期分類ⅢB/ⅢC/Ⅳ
- ・*BRAF* V600E/K変異陽性
- ・未治療、又は一次治療としてがん免疫療法実施後にPDとなった患者
- ・1つ以上の測定可能病変を有する (RECIST ver. 1.1)
- ・PS (ECOG) : 0/1 など

無作為化*
1:1:1
(577例)

*：層別化因子
AJCC病期分類、
PS (ECOG) : 0/1、
一次治療としての
がん免疫療法の
治療歴

【COMBO 450群】

ビラフトビ450mg QD+メクトビ45mg BID
(192例：日本人3例)

【ビラフトビ群】

ビラフトビ300mg^{※2} QD
(194例：日本人3例)

【ベムラフェニブ群】

ベムラフェニブ960mg BID
(191例：日本人5例)

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与

PD (BIRC判定)、許容できない毒性の発現、死亡、実施医療機関の医師の判断、その他の理由による投与中止 (同意撤回、追跡不能など) まで継続
BIRC：盲検下独立評価委員会

30日間の安全性追跡期

腫瘍評価は治療開始24ヵ月は8週毎、その後は12週毎に実施した。

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]

重要な副次評価項目 BIRC判定によるPFS [COMBO 450群 vs. ビラフトビ群]

【安全性】有害事象、重篤な有害事象 など

解析計画：

【有効性】

主要評価項目のPFS [COMBO 450群 vs. ベムラフェニブ群] がPFS主要解析において統計学的な有意差が認められた場合、①PFS [COMBO 450群 vs. ビラフトビ群]、②PFS [COMBO 300群 vs. ビラフトビ群] (Part 1とPart 2併合)、③OS [COMBO 450群 vs. ベムラフェニブ群] の順で階層的に仮説検定を実施した。

また、PFSにおいて、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には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。

※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。

【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。

有効性

■ 無増悪生存期間 (BIRC判定)

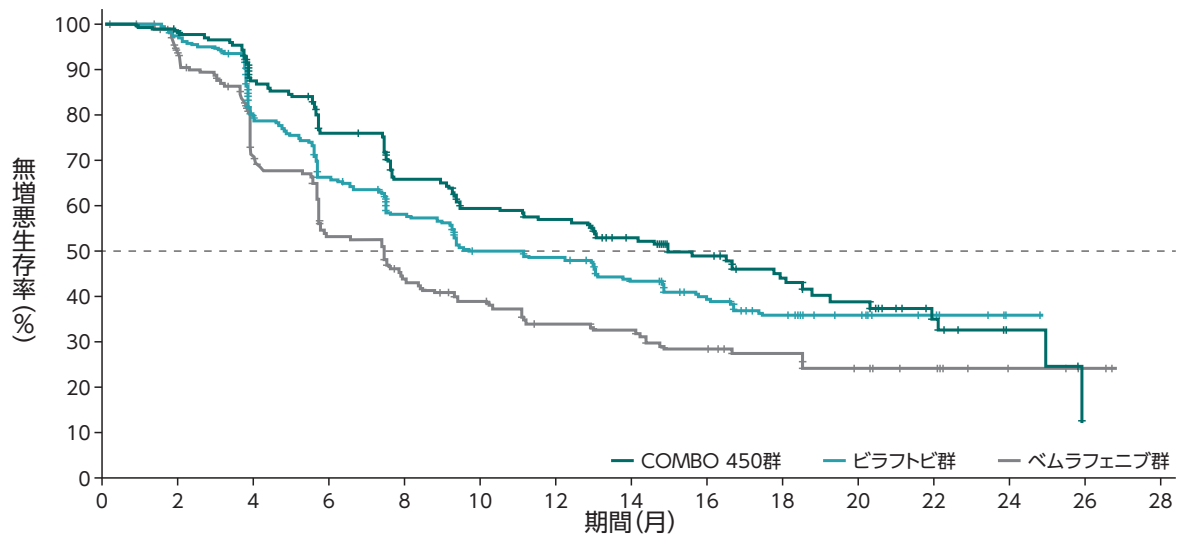
【COMBO 450群 vs. ベムラフェニブ群】 (PFS) 【主要評価項目】

【COMBO 450群 vs. ビラフトビ群】 (PFS) 【重要な副次評価項目】

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群はベムラフェニブ群に対しPFSを有意に延長することが検証されました。また、COMBO 450群のビラフトビ群に対するハザード比(HR)は0.75 [95%CI (0.56~1.00)]^{*}、層別log-rank検定、 $p=0.0256$ [§]であり、ビラフトビ群に対するCOMBO 450群のPFSについて統計学的な有意差は認められませんでした。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)、ビラフトビ群で9.6ヵ月(95%CI : 7.5~14.8)でした。

(2016年5月19日データカットオフ)

● PFS(BIRC判定)のKaplan-Meier曲線



at risk数

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)

※：層別化因子のAJCC病期分類、ECOG PSにて調整し、層別Cox回帰モデルを用いて評価

§：層別化因子のAJCC病期分類、ECOG PSにて調整し、片側2.5%有意水準で、層別log-rank検定を用いて解析

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

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、「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。

【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化比較第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. 試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



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

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)²⁾

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。

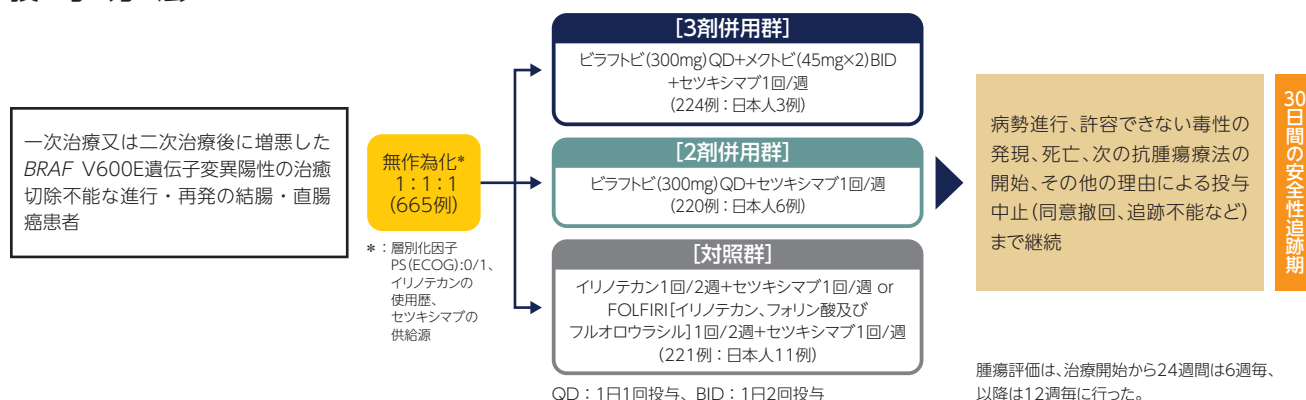
※1：中央判定にて検査された。

※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：



セツキシマブ：初回のみ400mg/m²を120分かけて、その後250mg/m²を60分かけて毎週静脈内投与
イリノテカン：2週間を1サイクルとして、第1日目に180mg/m²を90分かけて静脈内投与
FOLFIRI：2週間を1サイクルとして、第1日目に①イリノテカン180mg/m²を90分かけて静脈内投与、②ホリナート400mg/m²を120分かけて静脈内投与、③フルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与した後、フルオロウラシル2,400mg/m²を46～48時間かけて静脈内投与

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]、BICR判定による無増悪生存期間 (PFS) [3剤併用群 vs. 対照群] 及び [2剤併用群 vs. 対照群]、BICR判定による奏効までの期間 (TTR) [3剤併用群 vs. 対照群] 及び [2剤併用群 vs. 対照群]、BICR判定による奏効期間 (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



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

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。また、部分集団についてのサブグループ解析も事前に計画し実施した。

- 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剤併用群において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)。

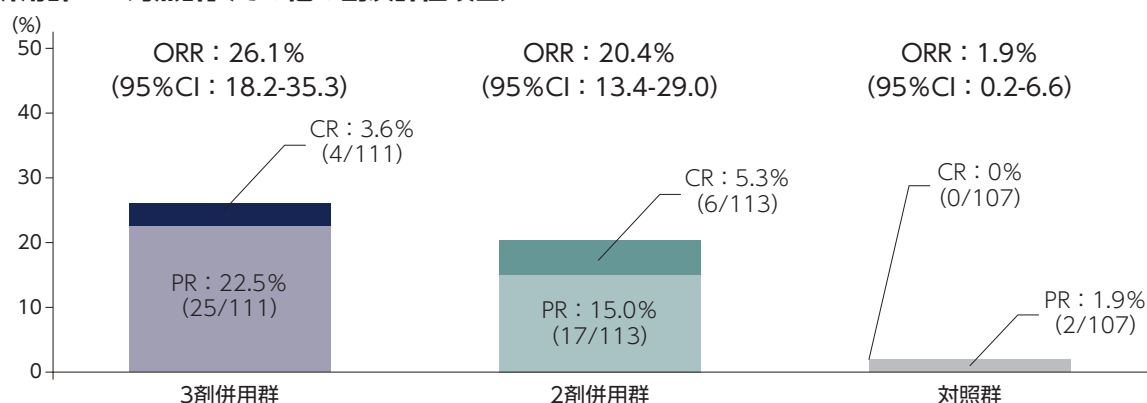
最良総合効果	例数(%)		
	3剤併用群(n=111)	2剤併用群(n=113)	対照群(n=107)
CR	4 (3.6)	6 (5.3)	0
PR	25 (22.5)	17 (15.0)	2 (1.9)
SD	41 (36.9)	57 (50.4)	26 (24.3)
PD	11 (9.9)	8 (7.1)	36 (33.6)
Non-CR/Non-PD	6 (5.4)	4 (3.5)	5 (4.7)
NE	24 (21.6)	21 (18.6)	38 (35.5)
奏効(CR+PR) (奏効率[95%CI*1](%))	29 (26.1[18.2, 35.3])	23 (20.4[13.4,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

[2剤併用群 vs. 対照群] (その他の副次評価項目)



(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)



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



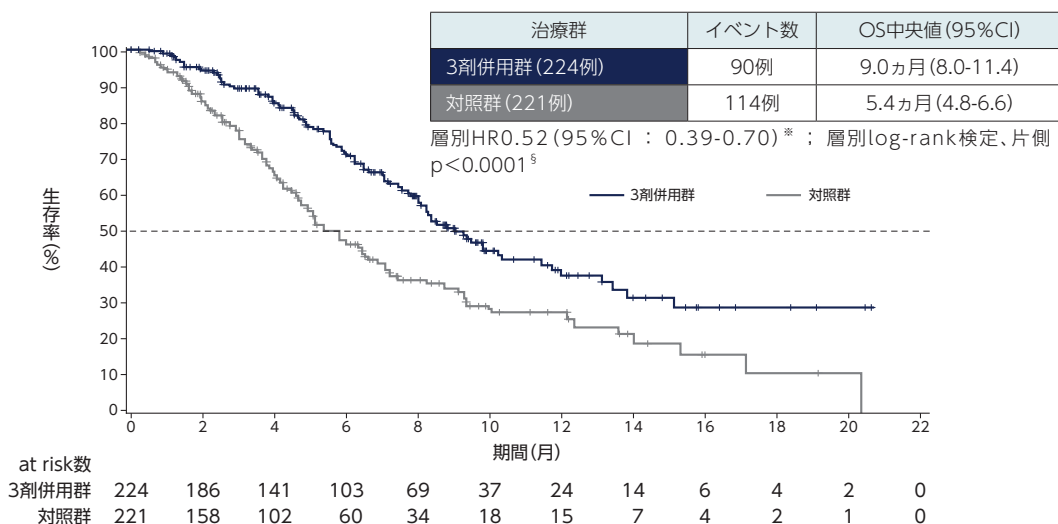
OS

[3剤併用群 vs. 対照群] (FAS) (主要評価項目)

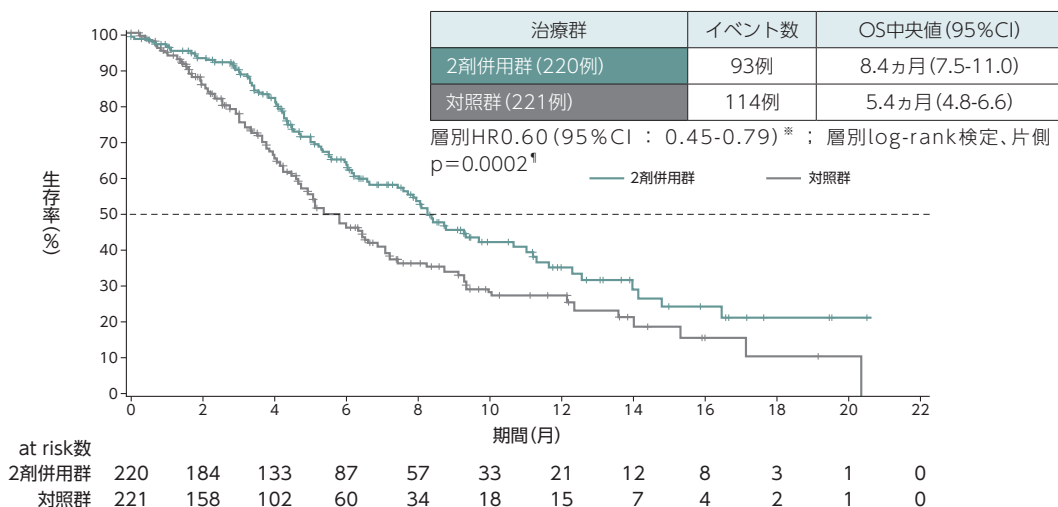
[2剤併用群 vs. 対照群] (FAS) (重要な副次評価項目)

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] (主要評価項目)



● OSのKaplan-Meier曲線[2剤併用群 vs. 対照群] (重要な副次評価項目)



※: 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)。

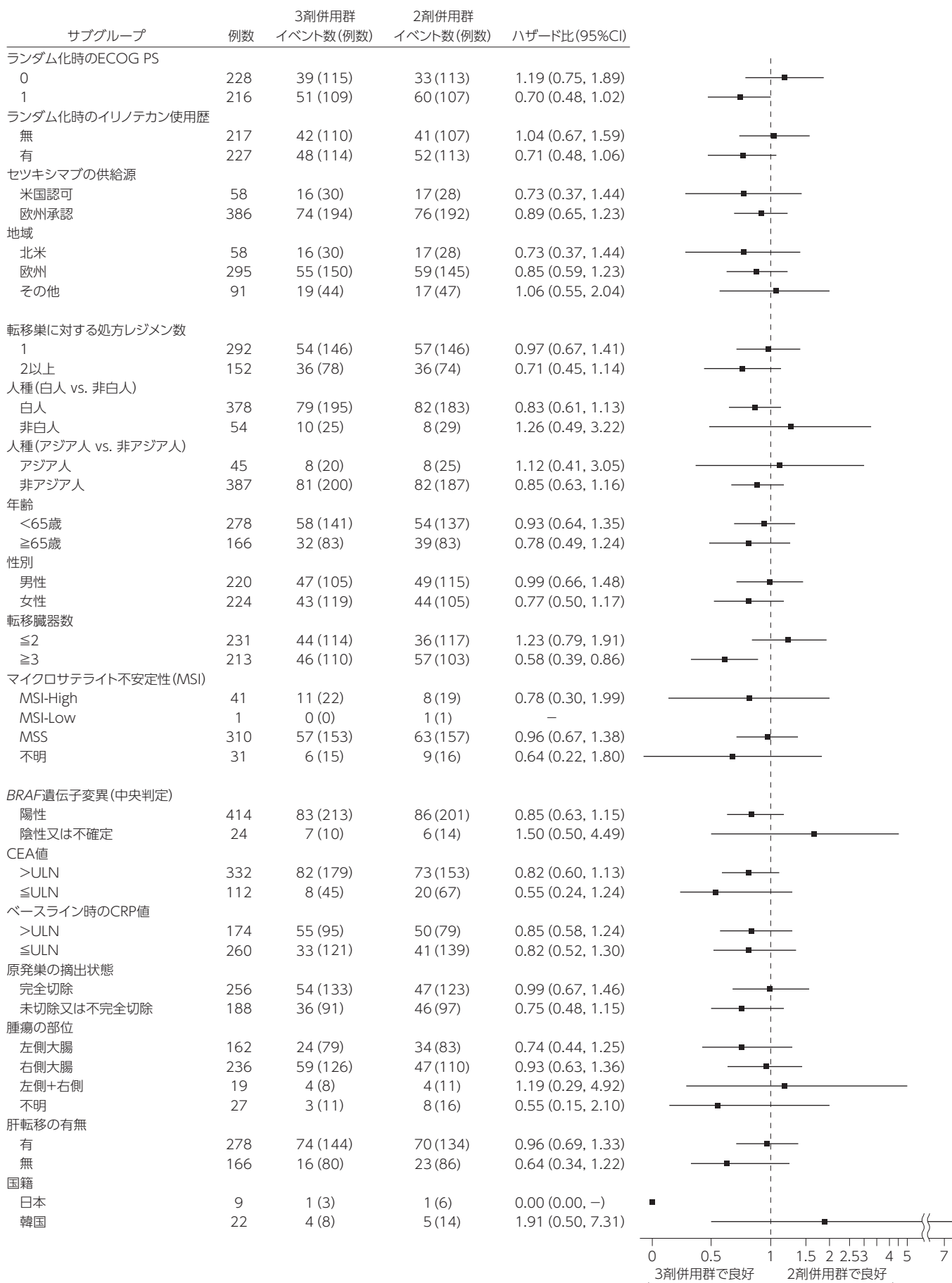
	3剤併用群(n=224)	2剤併用群(n=220)	対照群(n=221)
イベント数(%)	137(61.2)	128(58.2)	157(71.0)
中央値[95%CI](ヵ月)	9.3[8.3, 10.8]	9.3[8.1, 11.3]	5.9[5.1, 7.1]
ハザード比[95%CI] ^{*1}	0.60[0.47, 0.75]	0.61[0.48, 0.77]	
p値(片側) ^{*2}	<0.0001	<0.0001	

*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)。



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

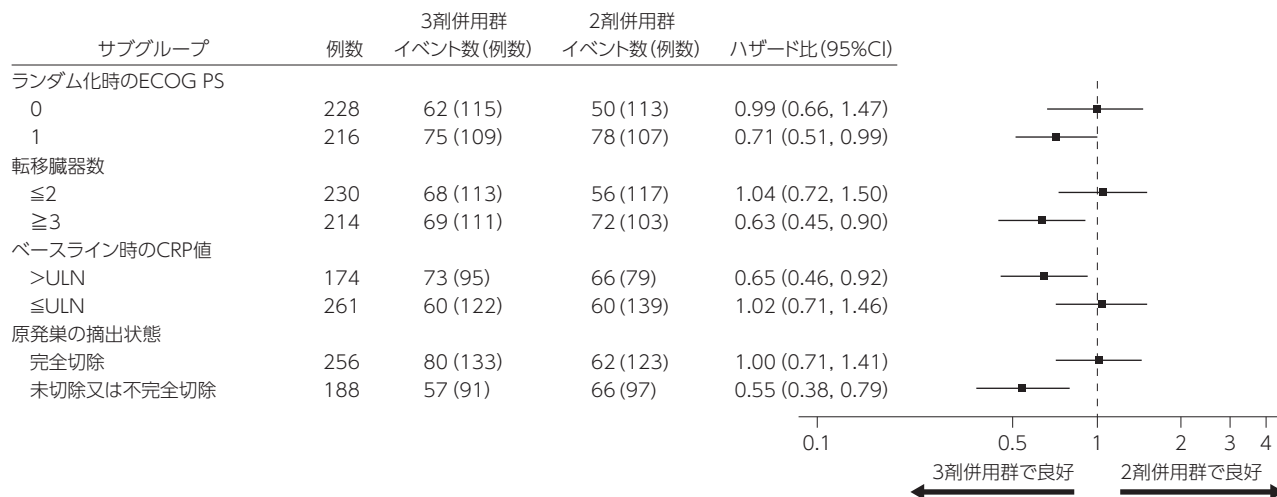
(参考)

■ 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>5μg/L、CA19-9値>35U/mL及び転移臓器数≥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≥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≤2、(iii) CRP値≤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)。



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

国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)²⁾

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

1. 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

2. 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

3. 皮膚検査は、サイクル1の1日目から8週間毎に実施

4. 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。

5. 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

6. 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、同じ規定時点に薬物動態・薬力学解析用の採血前に実施することとした。

7. 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)²⁾

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1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. 急性又は慢性膵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



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



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、ベ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週間以内にベ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

[結腸・直腸癌]

国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-7702-03/C4221015試験第Ⅲ相パート)³⁾

一部承認外の効能又は効果や用法及び用量を含みますが、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：化学療法歴のないBRAF V600E変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、標準治療^{*1}を対照として、EC+FOLFOX療法^{*2}及びEC療法^{*3}の一次治療としての有効性及び安全性を検討する。

※1：FOLFOX±ベパシズマブ、CAPOX[カベシタピン及びオキサリプラチンの併用療法]±ベパシズマブ、又はFOLFOXIRI[フルオロウラシル、ホリナート[†](レボホリナート)、オキサリプラチン及びイリノテカンの併用療法]±ベパシズマブのいずれかを無作為化前に治験責任医師が選択して投与した。

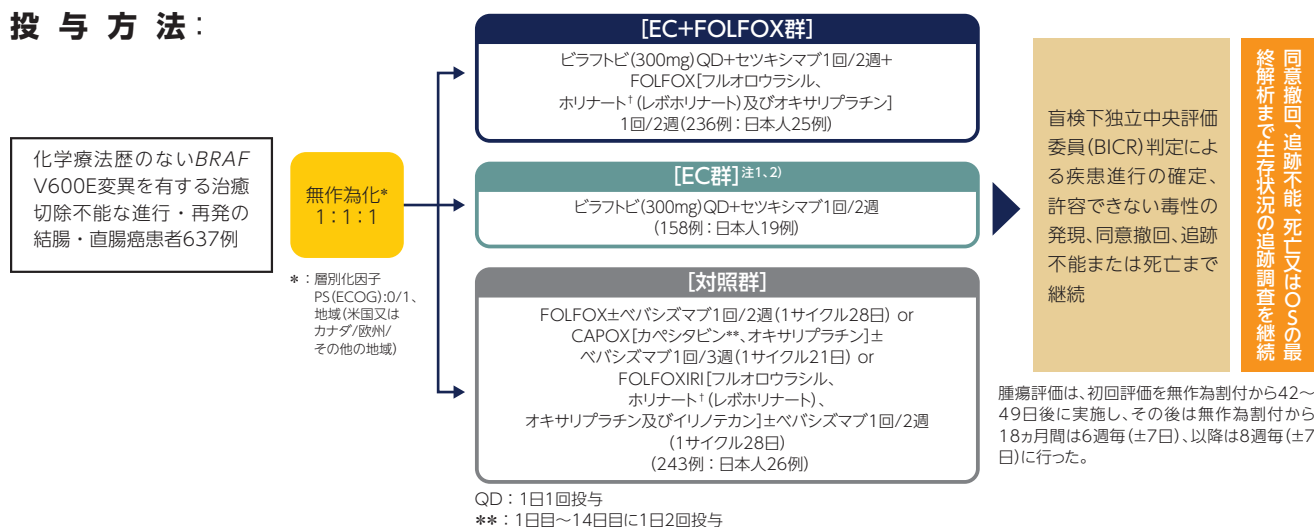
※2：ビラフトビ(300mg)、セツキシマブ及びFOLFOX[フルオロウラシル、ホリナート[†](レボホリナート)及びオキサリプラチン]を併用投与した。

※3：ビラフトビ(300mg)及びセツキシマブを併用投与した。

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、実薬対照

対象：化学療法歴のないBRAF V600E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637例

投与方法：



FOLFOX：4週間を1サイクルとして、第1日目及び第15日目に①ホリナート[†]400mg/m²又はレボホリナート200mg/m²を120分かけて静脈内投与、②オキサリプラチン85mg/m²を120分かけて静脈内投与、③フルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与した後、フルオロウラシル2,400mg/m²を46～48時間かけて静脈内投与

CAPOX：3週間を1サイクルとして、第1日目にオキサリプラチン130mg/m²を120分かけて静脈内投与、第1日目から第14日目にカベシタピン1,000mg/m²を1日2回経口投与

FOLFOXIRI：4週間を1サイクルとして、第1日目及び第15日目に①イリノテカン165mg/m²を90分かけて静脈内投与、②ホリナート[†]400mg/m²又はレボホリナート200mg/m²を120分かけて静脈内投与、③オキサリプラチン85mg/m²を120分かけて静脈内投与、④フルオロウラシル2,400mg/m²又は3,200mg/m²を46～48時間かけて静脈内投与

ベパシズマブ：用法・用量は各国・地域の添付文書に従うこととされた

†：本邦未承認

注1)本邦未承認の用法及び用量

注2)治験実施計画書改訂第5版が治験実施医療機関の倫理審査委員会/治験審査委員会で承認された時点で、EC群への無作為割付けを終了

[6. 用法及び用量]一部抜粋

〈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)及び他の抗悪性腫瘍剤との併用、又はセツキシマブ(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。

[7. 用法及び用量に関連する注意]一部抜粋

〈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〉

7.8 化学療法歴のない患者に対するセツキシマブ(遺伝子組換え)、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用以外での有効性及び安全性は確立していない。



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

評価項目:

【主要評価項目】BICR判定による奏効率(ORR)[EC+FOLFOX群 vs. 対照群]、BICR判定による無増悪生存期間(PFS)[EC+FOLFOX群 vs. 対照群]

【重要な副次評価項目】全生存期間(OS)[EC+FOLFOX群 vs. 対照群]

【副次評価項目】医師判定によるORR[EC+FOLFOX群 vs. 対照群]、[EC群 vs. 対照群]及び[EC+FOLFOX群 vs. EC群]、BICR判定によるORR[EC群 vs. 対照群]及び[EC+FOLFOX群 vs. EC群]、BICR判定及び医師判定による奏効期間(DOR)[EC+FOLFOX群 vs. 対照群]、[EC群 vs. 対照群]及び[EC+FOLFOX群 vs. EC群]、BICR判定によるPFS[EC群 vs. 対照群]及び[EC+FOLFOX群 vs. EC群]、医師判定によるPFS[EC+FOLFOX群 vs. 対照群]、[EC群 vs. 対照群]及び[EC+FOLFOX群 vs. EC群]など

【安全性】有害事象、臨床検査値、バイタルサイン など

解析計画:

有効性評価項目については、ORRの解析ではORR Subsetを、PFS、OSの解析ではFull Analysis Set (FAS) を解析対象集団とした。安全性については、Safety Setを解析対象集団とした。

試験全体での第一種の過誤確率を制御するため、階層的検定法を用いた。また全体での片側有意水準を0.025として以下に従うこととした。また、特定の時点での無増悪生存率とその両側95%CIを推定した。

PFS: 主要評価項目であるBICR判定によるPFSの解析は、EC+FOLFOX群及び対照群においてPFSイベントが230件発生し、かつ第Ⅲ相パートへの患者登録後12ヵ月経過した時点で実施することとし、片側有意水準0.023で層別[†]log-rank検定により解析を行った。医師判定によるPFSもBICR判定によるPFSと同様の解析を行った。

ORR: 主要評価項目であるBICR判定によるORRの解析は、片側有意水準0.001で、層別因子[†]を用いてCochran-Mantel-Haenszel検定により解析した。また、対照群に対するEC+FOLFOX群のオッズ比とその95%CI及び99.8%CIを推定し群間比較を行った。医師判定によるORRもBICR判定によるORRと同様の解析を行った。

OS: OSの中間解析は、ORR又はPFSの少なくともいずれか一方の解析において、EC+FOLFOX群と対照群に統計学的有意差が認められた場合に実施することとし、有意水準の制御のため、階層的検定法を適用した。中間解析でEC+FOLFOX群と対照群の間に統計学的有意差が認められなかった場合、OSの最終解析は、EC+FOLFOX群及び対照群においてOSイベントが297件発生した時点で実施することとした。割付因子を層別因子[†]とした層別log-rank検定を用いてEC+FOLFOX群と対照群の群間比較を行った。また、割付因子を層別因子[†]としたCox比例ハザードモデルを用いてハザード比を推定した。

群逐次デザインを考慮するため、繰り返しCI法を用いて、OSの中間解析におけるハザード比の両側繰り返しCIを構築した。投与群ごとに、Kaplan-Meier法を用いてOSの中央値とその両側95%CIを推定した。また、特定の時点での全生存率とその両側95%CIを推定した。

†: PS (ECOG) [0, 1]、地域 [米国又はカナダ/欧州/その他の地域]



有効性

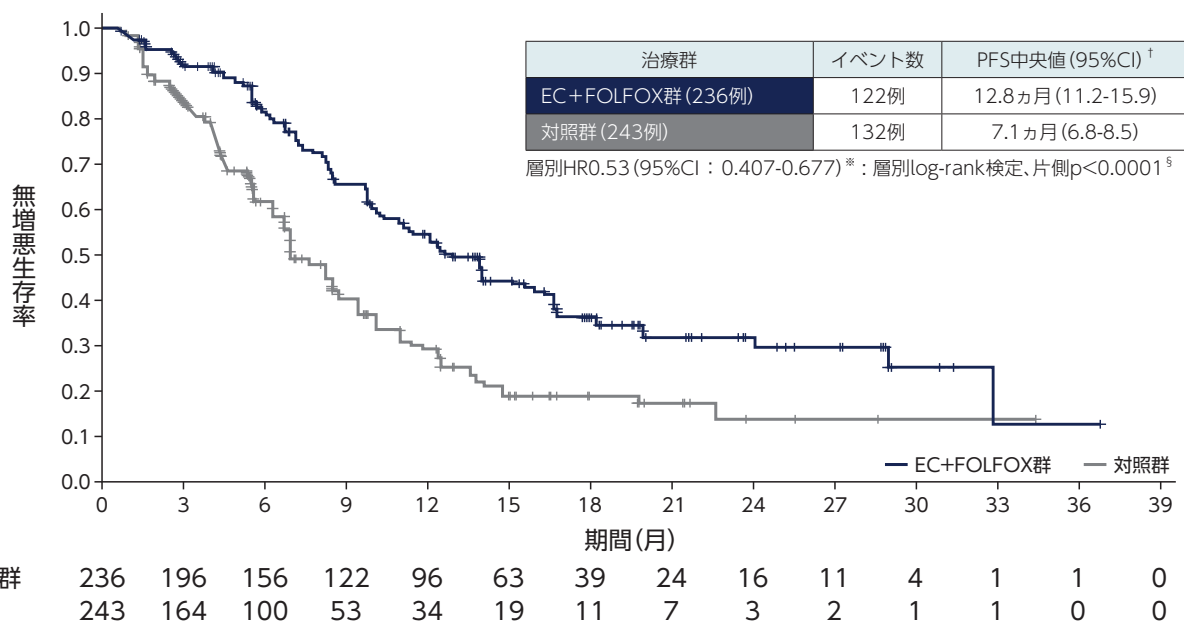
■ PFS (BICR判定) [EC+FOLFOX群 vs. 対照群] (FAS) (主要評価項目)

PFS (医師判定) [EC+FOLFOX群 vs. 対照群] (FAS) (副次評価項目)

BICR判定によるPFS (中央値[95%信頼区間])は、EC+FOLFOX群で12.8ヵ月[11.2-15.9]、対照群で7.1ヵ月[6.8-8.5]であり、EC+FOLFOX群は対照群に対しPFSを有意に延長することが検証されました(層別ハザード比0.53[95%信頼区間: 0.407-0.677]^{*}; 層別log-rank検定、片側 $p < 0.0001$ [§])。

また、医師判定によるPFS (中央値[95%信頼区間])は、EC+FOLFOX群で13.6ヵ月[12.1-16.1]、対照群で7.0ヵ月[6.0-8.3]でした(層別ハザード比0.44[95%信頼区間: 0.349-0.564]^{*}; 層別log-rank検定)。(2025年1月6日データカットオフ)

● PFS (BICR判定)のKaplan-Meier曲線[EC+FOLFOX群 vs. 対照群]



※: 層別化因子のECOG PS[0, 1]、地域[米国又はカナダ/欧州/その他の地域]にて調整し、Cox比例ハザードモデルを用いて推定

†: 95%CIは二重対数変換のBrookmeyer and Crowley法を用いて算出

§: 層別化因子のECOG PS[0, 1]、地域[米国又はカナダ/欧州/その他の地域]にて調整し、片側有意水準0.023で、層別log-rank検定を用いて解析



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

[6. 用法及び用量]一部抜粋

〈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) 及び他の抗悪性腫瘍剤との併用、又はセツキシマブ (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。

[7. 用法及び用量に関連する注意]一部抜粋

〈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〉

7.8 化学療法歴のない患者に対するセツキシマブ (遺伝子組換え)、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用以外での有効性及び安全性は確立していない。

■ ORR (BICR判定) [EC+FOLFOX群 vs. 対照群] (主要評価項目)

ORR (医師判定) [EC+FOLFOX群 vs. 対照群] (副次評価項目)

BICR判定によるORRは対照群に対し、EC+FOLFOX群において有意に高値となりました。
(2023年12月22日データカットオフ)

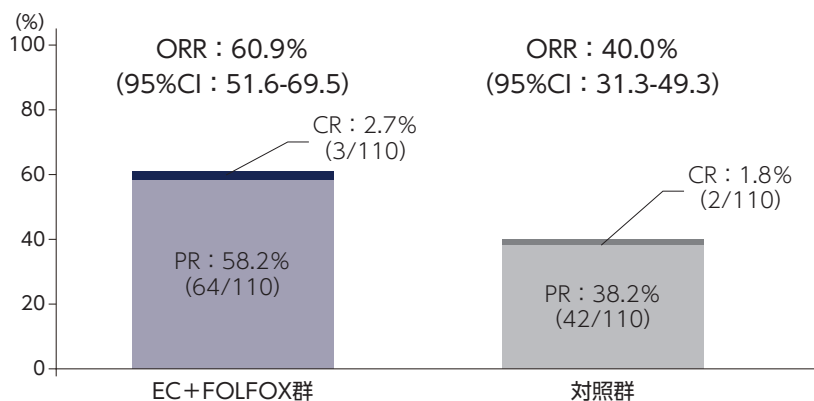
最良総合効果	例数 (%)			
	BICR判定		医師判定	
	EC+FOLFOX群 (n=110)	対照群 (n=110)	EC+FOLFOX群 (n=110)	対照群 (n=110)
CR	3 (2.7)	2 (1.8)	12 (10.9)	3 (2.7)
PR	64 (58.2)	42 (38.2)	59 (53.6)	41 (37.3)
SD	31 (28.2)	34 (30.9)	31 (28.2)	38 (34.5)
PD	3 (2.7)	9 (8.2)	1 (0.9)	12 (10.9)
Non-CR/Non-PD	3 (2.7)	4 (3.6)	0	0
NE	6 (5.5)	19 (17.3)	7 (6.4)	16 (14.5)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI* ¹] (%))	67 (60.9) [51.6~69.5]	44 (40.0) [31.3~49.3]	71 (64.5) [55.3~72.9]	44 (40.0) [31.3~49.3]
p値 (片側)* ²	=0.0008* ³			

*1 : Wilson法

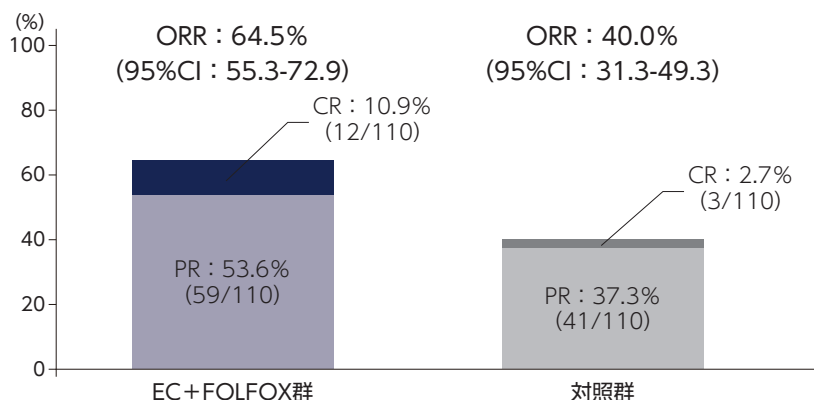
*2 : PS (ECOG) [0, 1]、地域 [米国又はカナダ/欧州/その他の地域] を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定 (対照群との比較)

*3 : 有意水準 (片側) 0.001

● ORR (CR+PR) (BICR判定) [EC+FOLFOX群 vs. 対照群] (主要評価項目)



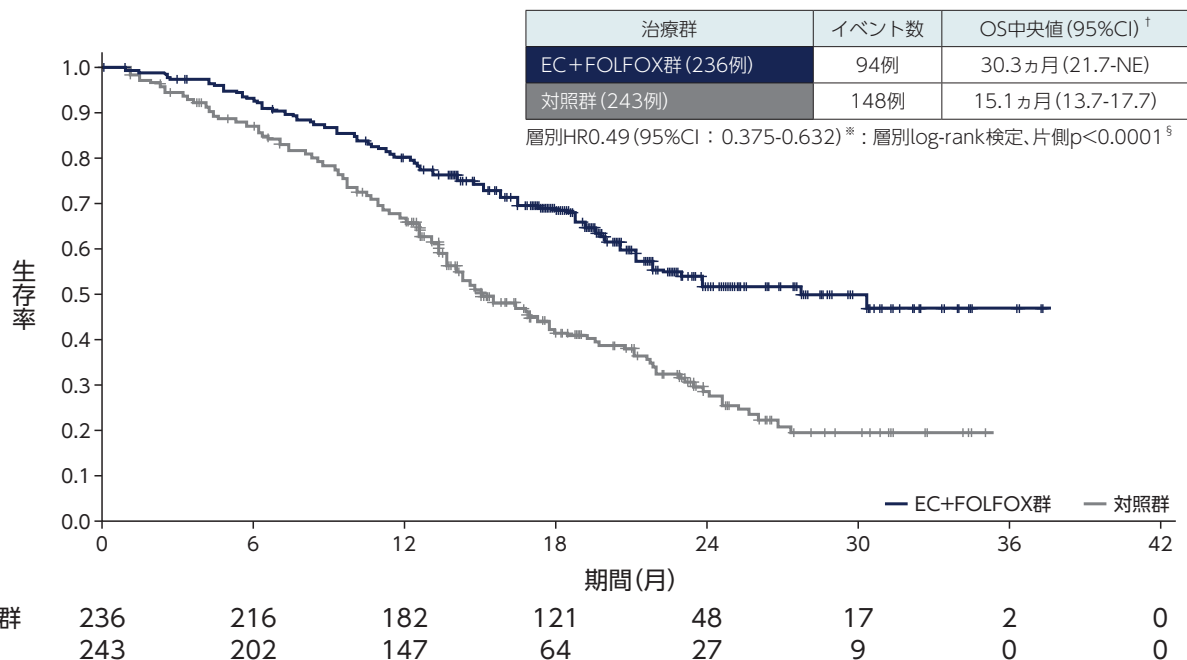
● ORR (CR+PR) (医師判定) [EC+FOLFOX群 vs. 対照群] (副次評価項目)



■ OS(中間解析結果)[EC+FOLFOX群 vs. 対照群](FAS)(重要な副次評価項目)

OS(中央値[95%信頼区間])は、EC+FOLFOX群で30.3ヵ月[21.7-NE]、対照群で15.1ヵ月[13.7-17.7]であり、EC+FOLFOX群は対照群に対しOSを有意に延長しました(層別ハザード比0.49[95%信頼区間: 0.375-0.632]^{*}; 層別log-rank検定、片側 $p<0.0001$ [§])。
(2025年1月6日データカットオフ)

● OSのKaplan-Meier曲線[EC+FOLFOX群 vs. 対照群]



NE=not estimable

^{*}: 層別化因子のECOG PS[0, 1]、地域[米国又はカナダ/欧州/その他の地域]にて調整し、Cox比例ハザードモデルを用いて推定

[†]: 95%CIは二重対数変換のBrookmeyer and Crowley法を用いて算出

[§]: 層別化因子のECOG PS[0, 1]、地域[米国又はカナダ/欧州/その他の地域]にて調整し、ORR及びPFSの結果に基づいて決定した片側有意水準0.012で、層別log-rank検定を用いて解析



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

[6. 用法及び用量]一部抜粋

〈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)及び他の抗悪性腫瘍剤との併用、又はセツキシマブ(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。

[7. 用法及び用量に関連する注意]一部抜粋

〈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〉

7.8 化学療法歴のない患者に対するセツキシマブ(遺伝子組換え)、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用以外での有効性及び安全性は確立していない。

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相パートにおける副作用はEC+FOLFOX群で100%(232/232例)、EC群で88.9%(136/153例)、対照群で94.8%(217/229例)に認められた。

主な副作用(発現率20%以上)は、EC+FOLFOX群では悪心50.0%(116例)、貧血33.6%(78例)、好中球数減少及び嘔吐が各33.2%(77例)、食欲減退32.3%(75例)、下痢及び発疹が各27.6%(64例)、末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチーが各26.7%(62例)、疲労24.1%(56例)、無力症及び好中球減少症が各23.7%(55例)、脱毛症22.8%(53例)、血小板数減少22.4%(52例)、関節痛20.3%(47例)、EC群では関節痛21.6%(33例)、疲労20.3%(31例)、対照群では悪心46.7%(107例)、下痢45.9%(105例)、好中球数減少29.3%(67例)、疲労24.9%(57例)、好中球減少症24.5%(56例)、末梢性感覚ニューロパチー23.6%(54例)、末梢性ニューロパチー23.1%(53例)、食欲減退20.5%(47例)であった。

重篤な副作用は、EC+FOLFOX群19.4%(45/232例)、EC群6.5%(10/153例)、対照群21.8%(50/229例)に認められ、主なもの(発現率1%以上)はEC+FOLFOX群では貧血2.6%(6例)、嘔吐及び発熱が各2.2%(5例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1.3%(3例)、EC群では認められず、対照群では発熱性好中球減少症3.9%(9例)、下痢2.2%(5例)であった。

死亡に至った副作用はEC+FOLFOX群、EC群では認められず、対照群では敗血症が0.4%(1/229例)であった。

(2025年1月6日データカットオフ)

〔6. 用法及び用量〕一部抜粋

〈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)及び他の抗悪性腫瘍剤との併用、又はセツキシマブ(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。

〔7. 用法及び用量に関連する注意〕一部抜粋

〈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〉

7.8 化学療法歴のない患者に対するセツキシマブ(遺伝子組換え)、フルオロウラシル及びオキサリプラチンとの併用以外での有効性及び安全性は確立していない。

[結腸・直腸癌]

国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-7702-03/C4221015試験第Ⅲ相パート)³⁾

2 検査スケジュール

化学療法歴のないBRAF V600E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 (ONO-7702-03/C4221015試験第Ⅲ相パート) 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

	プレスクリーニング	スクリーニング	無作為化	投与期間		投与期間終了後		
	スクリーニング前の任意の時点	Day -28~-1		Day1	Day15	治療終了来院	フォローアップ来院 (最終投与から28日後)	長期追跡調査 (3ヵ月ごと)
ECOG PS		○		○ ¹				
身体所見		○		○ ²		○ ²	○ ²	
身長		○		○ ³				
体重		○		○	○			
バイタルサイン		○		○	○	○	○	
BRAF V600E変異に関する腫瘍組織検体 ⁴	○							
12誘導心電図 (3回測定)		○		○ ⁵				
12誘導心電図 (1回測定)				○ ⁶		○	○	
腫瘍画像評価 (CT・MRI)		○ ⁷		治験薬投与後の最初の評価は初回投与日から42日～49日後に実施する。その後は、無作為割付け日から最初の18ヵ月間は6週間ごと (±7日)、その後は8週間ごと (±7日)、またはBICRIによるPDの確定 (新たな抗悪性腫瘍療法の有無は問わない)、同意の撤回、追跡不能、死亡、または最終OS解析まで				
皮膚検査		○		○ ⁸		○	○	
血液学的検査/ 血液生化学検査/ 凝固検査		○		○	○	○	○	
尿検査		○		○ ⁹		○	○	
妊娠検査 (血清妊娠検査/ 尿妊娠検査)		○ ¹⁰		○ ¹¹		○ ¹¹	○ ¹¹	

血液学的検査：ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、血小板数、白血球数、全好中球 (絶対値)、好酸球 (絶対値)、単球 (絶対値)、好塩基球 (絶対値)、リンパ球 (絶対値)
 血液生化学検査：BUN、クレアチニン、グルコース、カルシウム、ナトリウム、マグネシウム、カリウム、クロール、総CO₂ (重炭酸)、AST、ALT、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン (総ビリルビン値が正常値を上回る場合)、アルカリホスファターゼ、尿酸、総蛋白、リパーゼ、LDH

血液凝固検査：PTまたはINR、PTTまたはaPTT

尿検査：pH、グルコース (定性)、タンパク質 (定性)、血液 (定性)、ケトン体

1. サイクル1のみ実施

2. 視覚評価も実施

3. 18歳未満のみ

4. BRAF V600E変異及びその他の分子マーカーの中央検査機関による検査を行う。

5. サイクル1のみ実施。1日目 (許容期間なし) に実施しなければならない。投与前に実施

6. サイクル2以降、投与前に実施。QTcに異常がある場合は、継続してECGを実施

7. 無作為化前に行わなければならない。-35日目までの画像評価を許容

8. サイクル1の1日目から8週間ごとに実施 (サイクル3、5、7、…以下同様)

9. サイクル1の1日目に尿検査、その後は尿蛋白のみ

10. 血清妊娠検査

11. 尿妊娠検査



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

国際共同第Ⅲ相試験 (ONO-7702-03/C4221015試験第Ⅲ相パート)³⁾

3 患者の選択基準及び除外基準

化学療法歴のないBRAF V600E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 (ONO-7702-03/C4221015試験第Ⅲ相パート)において用いられた、バイオマーカーを用いたプレスクリーニングまたはスクリーニング時の患者の選択基準及び除外基準をご紹介します。

● バイオマーカーを用いたプレスクリーニングにおける選択基準 (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. 年齢及び性別：同意取得時の年齢が16歳以上の患者。性別は不問。ただし、青年期の患者の治験参加が認められていない国 (例、ドイツ) 又は実施医療機関では、同意取得時の年齢が18歳以上の患者 (性別は不問)。
2. 体重：40kg以上
3. 組織学的又は細胞学的に結腸・直腸腺がんと確定診断された患者。
4. ステージⅣの転移性疾患と診断される根拠を有する患者。

注：過去に少数転移 (Oligometastases) に対してcurative目的で治療を受けた患者は、ベースライン時に固形がんの治療効果判定基準 (RECIST) ver.1.1に基づく測定可能病変を有する場合は登録可能とした。なお、結腸・直腸がんのOligometastasesとは、転移巣の拡がり局限的であり、最大3部位に転移巣が5個 (又はそれ以上) で、局所療法の適応であり、したがって転移巣なしとみなすことができる場合と定義した。

5. 中央検査機関によるBRAF V600E変異状況の検査及び腫瘍組織評価に十分な量の腫瘍組織検体を提供できる患者。

注：腫瘍組織検体は、保存検体又は新たに採取した固定された生検検体のいずれでもよいこととしたが、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) ブロック又は解析可能な組織を含む未染色切片15枚以上 (中国本土では10枚以上) を提出することとした。腫瘍組織検体は、試験登録前2年以内に実施された生検又は手術で得られたものとした。必要な枚数の解析可能な切片が提出できない場合は、治験依頼者が中央検査機関での検査に十分であると判断した場合に限り、登録可能とした。

6. 同意説明文書及び治験実施計画書に記載されている要件及び制限の遵守を含め、本治験参加に文書で同意する患者。

注：法的に可能な場合、後見人保護下にある16歳以上の患者については、法的保護者の同意を得た上で本治験に参加可能とした。該当する場合、青年期の患者は全ての治験に関する話し合いに参加するものとした。

● バイオマーカーを用いたプレスクリーニングにおける除外基準 (抜粋)

以下のいずれかの基準に該当する患者を除外しました。

1. その他の医学的又は精神的状態 (直近1年以内又はプレスクリーニング時点で自殺念慮／自殺行動が認められる場合など) や臨床検査値異常を有し、治験参加により危険性が増大する可能性がある、又は治験への参加が適切でないと治験責任医師が判断した患者。
2. 急性又は慢性膵炎を有する患者。
3. 軟膜髄膜疾患を有する患者。
4. 無作為割付前12ヵ月以内に、医学的介入 (免疫調節薬、免疫抑制薬又は手術) を必要とする慢性炎症性腸疾患の既往がある患者。
5. ジヒドロピリミジン脱水素酵素 (DPD) 欠損症を有する患者；DPDの状態に関する推奨事項については、投与開始前にフルオロウラシル又はカペシタビンの各国の添付文書又はガイドランスを参照すること。
6. ジルベール症候群を有する患者、あるいはウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1*28/*28若しくはUGT1A1*6/*6のホモ接合体、又はUGT1A1*6/*28のダブルヘテロ接合体を有する患者の登録を可能としたが、標準治療群 (対照群) に割り付けられた場合は、FOLFOXIRIは選択不可とした。
7. 本試験の実施に直接関わっている実施医療機関のスタッフ又はファイザー社社員、その他の治験責任医師の指揮監督下にある実施医療機関のスタッフ、及びそれらの親類縁者。
8. *Rat sarcoma viral oncogene homologue (RAS)* 遺伝子変異が確認されている、又はRAS遺伝子変異状況が不明の結腸・直腸腺がん患者。
9. 実施医療機関でDNAミスマッチ修復機能欠損 (dMMR) 若しくは高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) が確認された、又はこれらの状況が不明の結腸・直腸がん患者。ただし、実施医療機関でdMMR又はMSI-Hが確認された患者でも、合併症や身体的状況のために免疫チェックポイント阻害剤を使用できない患者は、登録可能とした。

● スクリーニングにおける選択基準(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. バイオマーカーを用いたプレスクリーニングにおける選択基準を全て満たした患者。

2. 規定した全ての来院、治療計画、臨床検査、生活習慣の注意事項及びその他の治験手順を遵守する意思及び能力を有している患者。

3. 腫瘍組織検体又は血液検体[循環腫瘍DNA(ctDNA)遺伝子検査など]でBRAF V600E変異が確認された患者。以下が該当する。

a. スクリーニング検査前に実施医療機関で実施された腫瘍組織検体又は血液検体を用いた検査[ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)又は次世代シーケンス(NGS)による検査のみ]。

b. スクリーニング検査において中央検査機関で実施された腫瘍組織検体を用いた検査(血液は許容しない)。

注：実施医療機関の検査結果に基づき登録された患者は、同意文書に署名後、可能な限り早期に腫瘍組織検体を中央検査機関に提出し、BRAF遺伝子変異検査を実施することとした。BRAF遺伝子の変異状況は治験薬投与開始後30日以内に確認することとした。

4. 治験責任医師は、無作為割付日の前に、中央検査機関によるBRAF V600E変異状況の検査及び腫瘍組織評価に十分な量の腫瘍組織検体(原発巣又は転移巣、保存検体又は新たに採取した検体)を入手することとした。腫瘍組織検体はFFPEブロック又は直近に切り出した未染色切片15枚以上(中国本土では10枚以上)(陽性に荷電したスライドに4~5 μ mで切り出したもの)を提出することとした。腫瘍組織検体は、試験登録前2年以内に実施された生検又は手術で得られたものとした。必要な枚数の解析可能な切片が提出できない場合は、治験依頼者が中央検査機関での検査に十分であると判断した場合に限り、登録可能とした。

注：中央検査機関で腫瘍組織検体を用いてBRAF V600E変異状況が判定された時点で、その結果は適格性の判断根拠となる。再検査は不要とした。

注：中央検査機関でBRAF V600E変異状況が確定できなかった場合、実施医療機関と中央検査機関の検査結果が一致しなかった(実施医療機関の検査結果が偽陽性であった可能性がある)、又は中央検査機関に送付された腫瘍組織検体が解析に十分な状態ではなかった(変異状況を評価できない)可能性がある。

注：中央検査機関に提出した腫瘍組織検体量が不十分であった患者又は中央検査機関での検査でBRAF V600E変異状況が確定できなかった患者は、追加の腫瘍組織検体を提出する場合がある。

5. 転移性疾患に対して全身療法による治療歴がない患者。

注：早期疾患(ステージI~III)に対し、手術後に化学療法(術後補助療法など)を受けた、又は術前補助療法として全身療法を受けた(放射線療法の有無は問わない)患者で、化学療法による治療中又は最終投与後6カ月以内に新たな病変が認められた又は再発が確認された患者では、転移性疾患に対して1レジメンの全身療法を受けたとみなした。

6. ECOG Performance Statusが0又は1の患者。

7. ベースライン時の画像評価において、治験責任医師がRECIST ver.1.1に基づいた測定可能病変を有すると判定した患者。

注：ベースライン時の画像評価は、無作為割付日前に実施した最後の画像検査と定義した。

注：BICRIによる判定を行うため、ベースライン時の画像を中央画像判定機関に提出することとした。

8. スクリーニング時に十分な骨髓機能を有し、以下の基準を満たす患者。

a. 好中球絶対数が 1.5×10^9 /L以上

b. 血小板数が 100×10^9 /L以上

c. ヘモグロビンが9.0g/dL以上(輸血の有無を問わない)

9. スクリーニング時に十分な肝機能及び腎機能を有し、以下の基準を満たす患者。

a. 血清総ビリルビンが基準値上限(ULN)の1.5倍以下、かつ2mg/dL未満。

注：総ビリルビンがULNの1.5倍を超える患者は、直接ビリルビン(抱合型)がULNの1.5倍以下、かつ間接ビリルビン(非抱合型)がULNの4.25倍以下である場合、登録可能とした。

注：肝臓以外の原因(溶血、血腫など)による高ビリルビン血症が認められる患者は、治験依頼者のメディカルモニターと協議し、合意が得られれば登録可能とした。

b. アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)がULNの2.5倍以下(肝転移がある場合はULNの5倍以下)。

c. Cockcroft-Gault式により算出した又は24時間蓄尿によるクレアチニンクリアランスが50mL/min以上であるか、実施医療機関の標準的な方法により、十分な腎機能を有すると判断された患者。

d. 血清カリウム及びマグネシウムが施設基準範囲内であり、電解質濃度が適切である患者。

注：適切な電解質濃度を得るための補充療法は許容される。

10. 経口薬を嚥下、保持、吸収可能である患者。



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

● スクリーニングにおける除外基準(抜粋)

以下のいずれかの基準に該当する患者を除外しました。

- 経口投与の治験薬の吸収を著しく変化させる可能性のある消化管機能障害(コントロール不良の悪心、嘔吐又は下痢、吸収不良症候群、小腸切除など)又は消化管疾患を有する患者、あるいは直近に腸閉塞の存在又は腸閉塞の切迫を示唆する腸機能の変化が認められた患者。
- 以下のいずれかを含む臨床的に重要な心血管疾患を有する患者：
 - 無作為割付前6カ月以内の急性心筋梗塞、急性冠動脈症候群(不安定狭心症、冠動脈バイパス術、冠動脈血管形成術又はステント留置術を含む)の既往歴。
 - 治療を必要とするうっ血性心不全(New York Heart Association分類Ⅱ度以上)。
 - 臨床的に重要な不整脈(コントロール不良の心房細動又はコントロール不良の発作性上室性頻脈など)の直近(無作為割付前1年以内)の既往又は合併。
 - 無作為割付前12週間以内の血栓塞栓症又は脳血管イベントの既往。例として、一過性脳虚血発作、脳血管発作、血行動態的に重要な(すなわち、広範囲又は亜広範囲)深部静脈血栓症又は肺塞栓症などがある。
 注：深部静脈血栓症又は肺塞栓症のいずれかを有するが、血行動態が不安定でない患者は、4週間以上抗凝固薬の用量が一定である場合に限り、登録可能とした。
 注：留置カテーテル[末梢挿入型中心静脈(PICC)カテーテルを含む]又はその他の処置に関連する血栓塞栓イベントを有する患者は登録可能とした。
 - 3回測定したFridericia式により補正したQT間隔(QTcF)の平均値が480msec以上、又はQT延長症候群の既往。
 注：脚ブロックを有する又は植え込み型心臓ペースメーカーを挿入している患者は、治験依頼者との協議の上、登録可能とした。
 - 先天性QT延長症候群。
- 活動性の非感染性肺臓炎を有する患者。
- 治験薬投与開始前2週間以内に活動性でコントロール不良の細菌感染又はウイルス感染が確認された患者。ただし、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の慢性感染、B型肝炎及びC型肝炎は除く(下記参照)。
- HIV検査で陽性である患者は、以下の全てを満たす場合を除き、登録不可とした。
 - 本治験で併用を禁止していない薬剤を使用した高活性抗レトロウイルス療法を受けており、用量が一定である場合。
 - 日和見感染の予防目的とした抗菌薬又は抗真菌薬の併用が不要な場合。
 - CD4数が250cells/ μ L超であり、標準的なPCRベースの検査でHIVウイルス量が検出感度未満の場合。
- 活動性のB型肝炎ウイルス感染症又はC型肝炎ウイルス感染症を有する患者。
 - 活動性のB型肝炎ウイルス感染症は以下のいずれかと定義する。
 - B型肝炎ウイルス表面(HBs)抗原検査陽性、B型肝炎ウイルス(HBV)-DNA定量で200IU/mL超。
 - HBs抗原検査陽性、HBV-DNA定量で200IU/mL以下であり、ALT/ASTの持続的若しくは間欠的な上昇(基準値範囲を超える場合)が認められる、並びに／又は肝生検で中等度若しくは重度の壊死性炎症を伴う慢性肝炎が認められる。
 注：HBs抗原検査陰性であり、B型肝炎ウイルスコア(HBc)抗体検査陽性の患者は登録可とし、実施医療機関の標準治療に従ってモニタリング及び処置を行うこととした。

- 活動性のC型肝炎ウイルス感染症は以下のように定義する：
 - C型肝炎ウイルス(HCV)抗体検査陽性。かつ
 - HCV-RNAの存在を確認。
- 治験登録前2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、根治的治療を実施した皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮細胞がん、前立腺上皮内新生物、子宮頸部上皮内がん、ボーエン病及びグリンスコア6以下の前立腺がんは除く。その他の根治的治療を実施した悪性腫瘍を有する患者についても、再発リスクが低い場合は、治験依頼者のメディカルモニターによる審査が行われ、承諾が得られた場合に限り、登録可能とした。
- 過去の抗腫瘍療法に起因する米国国立がん研究所(NCI)－有害事象共通用語規準(CTCAE) Grade 2以上の毒性が残存している患者。ただし、Grade 2の脱毛症又はGrade 2のニューロパチーは除く。
 注：Grade 2以上の神経毒性が残存している患者は除外した。
- スクリーニング検査前に、選択的BRAF阻害薬(エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、XL281/BMS-908662など)又はepidermal growth factor receptor (EGFR)阻害薬(セツキシマブ、パニツムマブなど)による治療歴を有する患者。
- 治験薬投与開始前1週間以内に併用禁止薬(漢方薬を含む)、又は中程度若しくは強力なチトクロームP450(CYP)3A4/5の阻害又は誘導作用を示すサプリメント又は食物を使用した患者。
- 治験登録前若しくは無作為割付前4週間以内に大手術を受けた、又は放射線療法を完了した患者、あるいは骨髄の30%超に影響を及ぼす放射線療法を受けた患者。
- 他の治験治療(薬剤、ワクチンなど)の終了から、本治験薬初回投与までに、30日(若しくは各国の規制に基づく期間)又は消失半減期の5倍の期間のいずれか長い期間を経過していない患者。
- バイオマーカーを用いたプレスクリーニングにおける除外基準のいずれかに該当した患者。
- スクリーニング期間中に、臨床的に疾患進行(例：全身状態の悪化、臨床症状、若しくは疾患の悪化を示唆する臨床的に重要な臨床検査値)が認められた患者、又は画像評価で疾患進行が確認された患者。
- 症候性の脳転移を有する患者。
 注：脳転移に対して治療歴がある又は未治療であり、コルチコステロイド又は抗てんかん薬の投与が行われていないにもかかわらず、症状が認められない患者は登録可能とした。脳転移は無作為割付前4週間以上安定が確認されていなければならない。
- 最大用量500mg/ m^2 のセツキシマブを忍容できないことを示唆する過敏症又は毒性などが発現し、セツキシマブの投与が禁忌である患者。
- 治験薬若しくはその添加剤に対する過敏症が判明している患者、又は治験薬を予定用量で投与することが禁忌である患者。
- 対照群で使用するいずれかの薬剤を予定用量で投与することが禁忌である患者。該当する場合、各国の最新の添付文書を参照のこと。
- 妊娠中の患者、 β -ヒト絨毛性ゴナドトロピン(β -hCG)検査にて陽性が確認されている患者、又は授乳中の患者。

[甲状腺癌]

国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03試験)⁴⁾

1 臨床試験成績

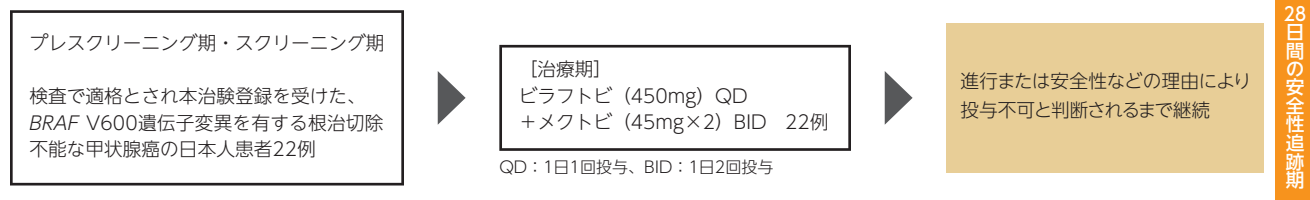
試験概要

目的：BRAF V600遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者を対象に、ビラフトビ・メクトビの併用投与の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン：多施設共同非盲検非対照国内第Ⅱ相試験

対象：VEGFR-TKIIに不応、不耐又は不適応^{※1}のBRAF V600遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者22例
(分化型甲状腺癌(いずれも乳頭癌)患者17例[VEGFR-TKIIに対する不適応例1例を含む]、甲状腺未分化癌患者5例[VEGFR-TKIIに対する不適応例1例を含む])

※1：1剤以上のVEGFR-TKI(レンパチニブ、ソラフェニブ、バンデタニブ等)に対して不応もしくは不耐となった、又はVEGFR-TKIIによる治療が不適応と判断された患者が対象とされた。また、VEGFR-TKIIによる治療が不適応の分化型甲状腺癌患者では、放射性ヨウ素による治療歴がある、又はヨウ素の取込みが認められず放射性ヨウ素による治療に不適応であることが必須とされた。

投与方法：**評価項目：**

【主要評価項目】Independent Review Committee(IRC) (以下、独立中央判定)による奏効率(ORR)

【副次評価項目】医師判定によるORR、独立中央判定及び医師判定による病勢コントロール率(DCR：CR+PR+SD)、全生存期間(OS)、独立中央判定及び医師判定による無増悪生存期間(PFS)、独立中央判定及び医師判定による最良総合効果 など

【安全性】有害事象、臨床検査、バイタルサイン など

解析計画：

主要評価項目を含む、独立中央判定による腫瘍評価に関連する有効性評価項目における解析対象集団をResponse Evaluable Set(RES)、医師判定による腫瘍評価に関連する有効性評価項目及びその他の有効性評価項目における解析対象集団をFull Analysis Set(FAS)とした。有効性の解析は全体及び組織型別^{※2}に行った。

※2：分化型甲状腺癌(分化癌)、甲状腺未分化癌(未分化癌)

ORR、DCR：割合及び95%信頼区間(CI)(Clopper-Pearson法)を算出し解析を行った。閾値ORRは5.0%とした。

OS、PFS：Kaplan-Meier法を用いて、中央値及び95%CI(二重対数変換のBrookmeyer and Crowley法)を算出した。

最良総合効果：完全奏効(CR)、部分奏効(PR)、安定(SD)の割合及び95%CI(Clopper-Pearson法)を算出し、進行(PD)、評価不能(NE)については割合を算出した。

抗腫瘍効果は、RECISTガイドライン1.1版に従い判定を行った。



甲状腺癌

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

有効性

■ ORR (独立中央判定) (主要評価項目)

ORR (医師判定)、DCR (独立中央判定及び医師判定)、最良総合効果 (独立中央判定及び医師判定) (副次評価項目)

独立中央判定によるORR及びDCRは、全体集団においてそれぞれ54.5% (95%CI : 32.2~75.6) 及び100.0% (95%CI : 84.6~100.0) でした。

また、医師判定によるORR及びDCRは、全体集団において59.1% (95%CI : 36.4~79.3) 及び100.0% (95%CI : 84.6~100.0) でした。(2022年10月26日データカットオフ)

	全体集団 (N=22) 例数 (%)	
最良総合効果 ^a	独立中央判定	医師判定
CR	0 (0.0)	1 (4.5)
PR	12 (54.5) ^c	12 (54.5) ^c
SD	10 (45.5)	9 (40.9)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)
NE	0 (0.0)	0 (0.0)
ORR [95%CI] ^b	12 (54.5) ^c [32.2~75.6]	13 (59.1) ^c [36.4~79.3]
DCR [95%CI] ^b	22 (100.0) [84.6~100.0]	22 (100.0) [84.6~100.0]

CR : 完全奏効、PR : 部分奏効、SD : 安定、PD : 進行、NE : 評価不能、ORR : 奏効率 (CR+PR)、DCR : 病勢コントロール率 (CR+PR+SD)
閾値ORR : 5.0%

a : CR及びPRは4週間以上間隔を経て連続した評価により確定した

b : 95%CIは、Clopper-Pearson法を用いて算出

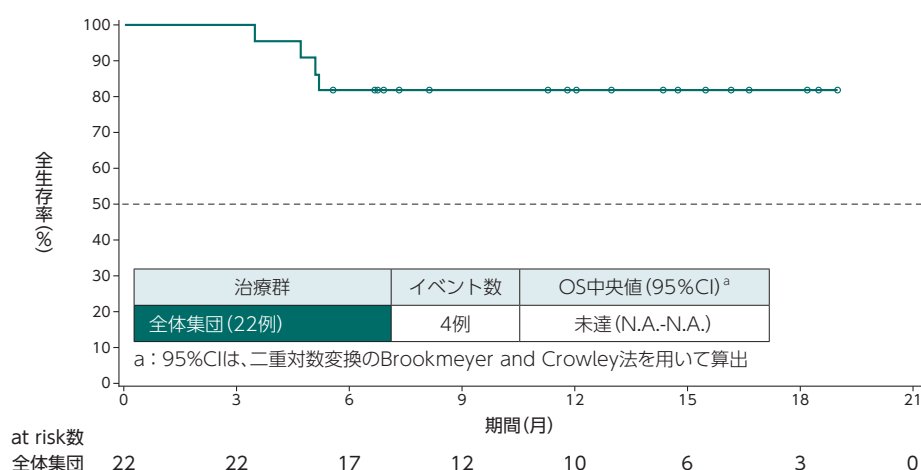
c : VEGFR-TKIに対して不適応と判断された分化癌1例及び未分化癌1例を含む

■ OS (副次評価項目)

全体集団におけるOS中央値は未達 (95%CI : N.A.~N.A.) でした。データカットオフ時点までに4例 (18.2%) でOSイベント (死亡) が認められました。

(2022年10月26日データカットオフ)

● OSのKaplan-Meier曲線

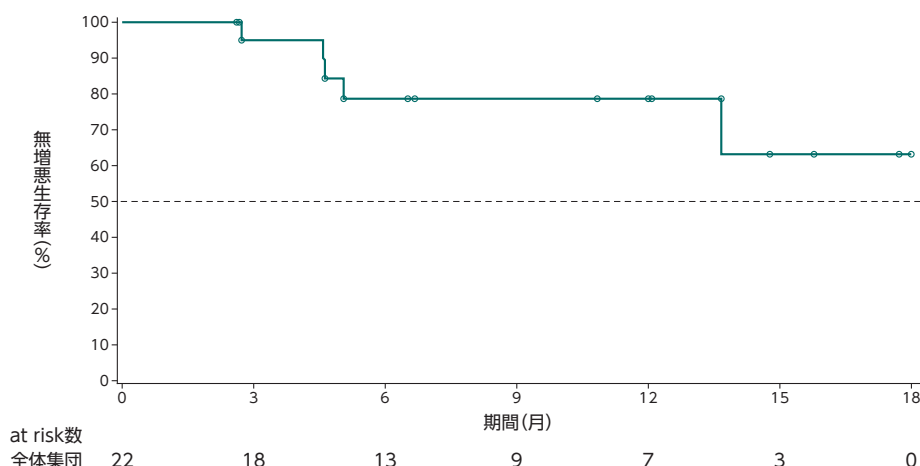


N.A.=not applicable

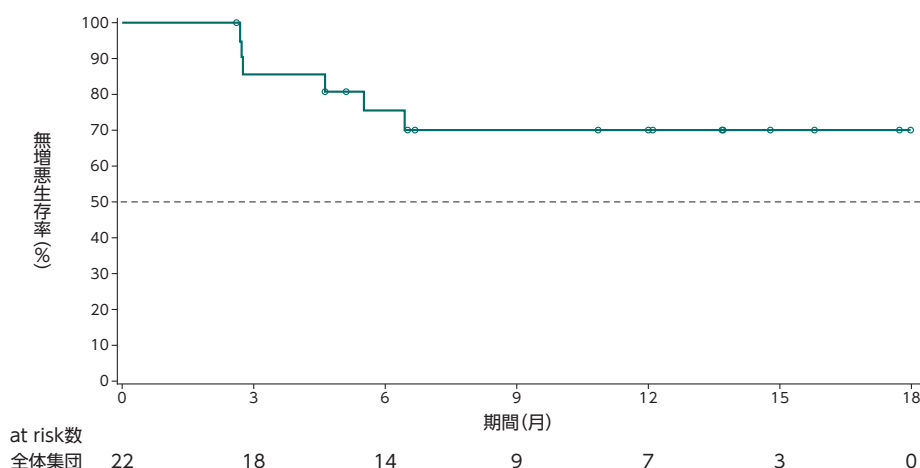
■ PFS (独立中央判定及び医師判定) (副次評価項目)

独立中央判定によるPFSの中央値は、全体集団において未達(95%CI：13.7ヵ月～N.A.)でした。データカットオフ時点までに5例(22.7%)でPFSイベント(死亡又はPD)が認められ、イベントはいずれもPDでした。また、医師判定によるPFSの中央値は、全体集団において未達(95%CI：6.44ヵ月～N.A.)でした。データカットオフ時点までに6例(27.3%)でPFSイベント(死亡又はPD)が認められ、イベントはいずれもPDでした。(2022年10月26日データカットオフ)

● 独立中央判定によるPFSのKaplan-Meier曲線



● 医師判定によるPFSのKaplan-Meier曲線



N.A.=not applicable

安全性

本項では、副作用を試験薬との因果関係について「関連あり」と医師が判断した有害事象と定義する。

全体集団の22例における副作用は90.9%(20/22例)に認められた。

主な副作用(発現率10%以上)は、悪心45.5%(10例)、食欲減退及び手掌・足底発赤知覚不全症候群27.3%(6例)、疲労及び漿液性網膜剥離22.7%(5例)、関節痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、下痢、リパーゼ増加及び嘔吐18.2%(4例)、駆出率減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、甲状腺機能低下症、黄斑浮腫、筋肉痛、そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹、口内炎及び視野欠損13.6%(3例)であった。

重篤な副作用は十二指腸潰瘍4.5%(1例)であった。

試験薬の投与中止に至った副作用は18.2%(4例)に認められ、駆出率減少13.6%(3例)、薬物過敏症及び手掌・足底発赤知覚不全症候群4.5%(1例)であった。

死亡に至った副作用は認められなかった。



甲状腺癌

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

国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03試験)⁴⁾

2 検査スケジュール

BRAF V600遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03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	プレ スクリー ニング期	スクリー ニング期	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 以降	治療期 終了時	治療期 終了 28日後	
				Day 1	Day 15	Day 1	Day 15	Day 1	Day 1			
身長			○									
体重			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
ECOG Performance Status			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血液学的／血液生化学的 ／免疫学的／ホルモン／ 血液凝固検査			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
尿検査			○	○	○	○	○	○	○	○	○	
妊娠検査			○	○		○		○	○	○	○	
Triplicate12誘導心電図			○	○								
12誘導心電図				○	○	○	○	○	○	○	○	
心エコー／マルチゲー トスキャン ¹			○			○		○	○ ²	○	○	
皮膚検査 ³			○			○		○	○ ²	○	○	
眼検査 ⁴			○			○		○	○ ²	○	○	
BRAF遺伝子変異解析 (腫瘍組織／血液) [#]		○										
腫瘍評価(CT／MRIなど) ⁵			○			○		○	○ ⁶	○		○ ⁷
腫瘍マーカー ⁸			●									

○：必須項目、●：任意項目、#：中央判定

皮膚検査：ケラトアkantoma及び扁平上皮がんなどの皮膚新生物の発現、その他皮膚障害の確認

眼検査：最高矯正視力検査、視野検査、細隙灯顕微鏡検査、眼内圧検査、眼底検査

臨床的に網膜の異常が認められた被験者は、血管異常がない場合は光干渉断層画像診断法(OCT)検査、血管異常がある場合は蛍光眼底造影検査

腫瘍評価：頭部、頸部、胸部、腹部及び骨盤におけるCT/MRI撮影など

1. 心臓の駆出率を経胸壁超音波心エコー又はマルチゲートスキャンにより評価。原則、本治験を通じて同一の方法を用いること。本治験の規定の評価ポイント以外においても、うつ血性心不全の兆候又は症状が発現した被験者には、心エコー又はマルチゲートスキャンによるLVEF測定値の評価を実施。
2. サイクル4で実施し、サイクル5からサイクル25までは2サイクルごとに実施。サイクル25以降は3サイクルごとに実施。
3. ケラトアkantoma及び扁平上皮がんなどの皮膚新生物が発現していないかを監視。また、その他の皮膚障害も確認。
4. 最高矯正視力検査、視野検査、細隙灯顕微鏡検査、眼内圧検査及び眼底検査を実施。また、臨床的に網膜の異常が疑われる被験者は、血管異常がない場合は光干渉断層画像診断法（OCT）検査を、血管異常がある場合は蛍光眼底造影検査を実施。
5. 頭部、頸部、胸部、腹部及び骨盤におけるCT/MRI撮影などを実施。治験を通じて同じ手法を用いることとし、RECIST1.1版に従い、抗腫瘍効果を判定。
6. サイクル4からサイクル24までは、偶数サイクルでの実施を必須とし、奇数サイクルでの実施は任意とする。サイクル24以降は3サイクルごとに実施。
7. RECIST1.1版に基づいたPDと判定されず、安全性などの理由により治療期を終了した被験者については、甲状腺癌に対する後治療を開始するまで又はPD若しくは再発と判定されるまで、腫瘍評価を継続。
8. 適切な腫瘍マーカー（例：サイログロブリン、カルシトニン又はCEAなど）がある場合は、必要に応じて治験責任医師又は治験分担医師の判断で腫瘍マーカーの測定を行う。

BRAF：v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CEA：carcinoembryonic antigen

CT：コンピュータ断層撮影

ECOG：米国東海岸がん臨床研究グループ

LVEF：左室駆出率

MRI：磁気共鳴画像法

PD：進行

RECIST：固形がんの治療効果判定基準



甲状腺癌

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

国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03試験)⁴⁾

3 患者の選択基準及び除外基準

BRAF V600遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(ONO-7702/7703-03試験)において用いられた、プレスクリーニング又はスクリーニング及び治験薬投与開始時の患者の選択基準及び除外基準をご紹介します。

● プレスクリーニングにおける選択基準(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. 性別：不問
2. 年齢(同意取得時)：20歳以上
3. 組織学的診断により根治切除不能の局所進行又は遠隔転移を有する甲状腺癌と診断されている患者
4. BRAF遺伝子変異の中央判定のため腫瘍組織及び血液検体が提出可能な患者

● プレスクリーニングにおける除外基準(抜粋)

以下のいずれかの基準に該当することが明らかな患者を除外しました。

1. RAF阻害薬又はMEK阻害薬による治療歴を有する患者
注：ソラフェニブの治療歴は許容される。
2. 網膜静脈閉塞症の既往歴、合併症、所見又はリスク因子(コントロールできない緑内障、高眼圧、過粘稠症候群又は凝固亢進症候群など)を有する患者
3. 網膜静脈閉塞症以外の網膜変性疾患(中心性漿液性脈絡網膜症、網膜剥離又は加齢黄斑変性など)の既往歴又は合併症を有する患者
4. クレアチンホスホキナーゼ(CPK)上昇の可能性を伴う神経筋障害(炎症性筋疾患、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症又は脊髄性筋萎縮症など)を合併している患者
5. ヒト免疫不全ウイルス-1(HIV-1)抗体及びヒト免疫不全ウイルス-2(HIV-2)抗体検査、ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)抗体検査、B型肝炎ウイルス表面(HBs)抗原検査又はC型肝炎ウイルス(HCV)抗体検査のいずれかが陽性の患者。また、HBs抗原検査が陰性であるが、HBs抗体検査又はB型肝炎ウイルスコア(HBc)抗体検査のいずれかが陽性かつB型肝炎ウイルスデオキシリボ核酸(HBV-DNA)定量が検出感度以上の患者
6. ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)検査結果によって確定した妊娠、授乳中又は治験期間中に妊娠を希望している患者



● スクリーニング及び治験薬投与開始時の選択基準 (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。治験薬初回投与前に下記のいずれかの基準を満たさなくなった場合には、治験薬の投与を開始しないこととしました。

1. 中央検査機関の検査結果で、腫瘍組織検体又は血液検体で *BRAF* V600遺伝子変異陽性であることが確認された患者
2. 甲状腺癌治療薬としての1剤以上の血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR) を標的とした経口分子標的薬 (レンパチニブ、ソラフェニブ、バンデタニブなど) に対して不応／不耐となった、又は治療が不適応と医学的に判断された患者

注：VEGFRを標的とした経口分子標的薬による治療が不適応と医学的に判断される場合として、VEGFRを標的とした経口分子標的薬による大出血リスクが高い状態 (例：大血管浸潤又は瘻孔等) などがある。登録前に治験依頼者への連絡を必須とし、登録の可否について協議する。

注：VEGFRを標的とした経口分子標的薬による治療が不適応と医学的に判断された甲状腺分化癌の患者は、放射性ヨウ素内用療法抵抗性又は難治性 (ヨウ素の取込みが認められない場合を含む) が確認されている必要がある。

3. スクリーニング検査時の腫瘍評価において、固形がんの治療効果判定基準 (RECIST) ガイドライン1.1版に基づいた測定可能病変を1つ以上有すると実施医療機関で判定された患者
4. 米国東海岸がん臨床研究グループ (ECOG) Performance Statusが0～1の患者
5. 治療期移行の同意取得時において3カ月以上の生存が期待される患者
6. 最新の臨床検査値が下記の基準を満たす患者。なお、いずれの場合も、検査日前14日以内に造血増殖因子 (例：赤血球生成促進因子、顆粒球コロニー刺激因子 [G-CSF] 及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 [GM-CSF]) の投与又は輸血を受けていない臨床検査値とする。
 - a. 好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
 - b. 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上
 - c. ヘモグロビンが 9.0g/dL 以上
 - d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ) (AST [GOT]) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ) (ALT [GPT]) が施設の基準値上限 (ULN) の2.5倍以下。ただし、肝転移を有する場合は施設のULNの5.0倍以下かつ血清アルブミンが 3.0g/dL 以上
 - e. 総ビリルビンが施設のULNの2.0倍以下かつ血清アルブミンが 3.0g/dL 以上
 - f. 血清クレアチニンが施設のULNの1.5倍以下又は以下のCockcroft-Gault式による推算クレアチンクリアランス (CrCl) が 50mL/分 以上

$$\text{女性のCrCl} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \times 0.85}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}}$$

$$\text{男性のCrCl} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \times 1.00}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}}$$

7. 治験薬初回投与前から甲状腺刺激ホルモン (TSH) 抑制療法を継続中の場合、治験薬投与期間中はTSHを適切な範囲内にコントロール可能と判断される患者
8. 経口薬を嚥下、摂取及び吸収可能である患者
9. 来院予定、治療計画、規定された検査又は評価、並びにその他治験手順を遵守することを厭わない患者
10. 妊娠する可能性のある女性 (化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む) の場合、同意取得時から治験薬最終投与後30日間の避妊及び卵子の提供制限 (自身で使用するための卵子の採取も含む) に同意した患者
11. 男性の場合、治験薬投与開始時から治験薬最終投与後90日間の避妊及び精子の提供制限に同意した患者



甲状腺癌

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

● スクリーニング及び治験薬投与開始時の除外基準 (抜粋)

治験薬初回投与前に下記のいずれかの基準に抵触した場合は、治験薬の投与を開始しないこととしました。

1. RAF阻害薬又はMEK阻害薬による治療歴を有する患者
注：ソラフェニブの治療歴は許容される。
2. 治験薬初回投与前に、以下のいずれかの基準に該当する治療を受けた患者
 - a. 治験薬初回投与の7日以内に定位生検を受けた患者
 - b. 治験薬初回投与の7日以内に強力な全身性チクロムP450 (CYP) 3A4阻害薬が投与された患者
 - c. 治験薬初回投与の14日以内に悪性腫瘍に対する化学療法、低分子標的療法、放射線療法(緩和的放射線療法を含む)、免疫療法又はホルモン療法などを受けた患者
注：TSH抑制療法のために、治験薬初回投与前より服用している甲状腺ホルモンは許容される。
 - d. 治験薬初回投与の14日以内に開放生検、局所又は表面麻酔を伴う手術療法(定位生検、臓器切除を伴う手術療法及び気管切開を伴う手術療法は除く)を受けた患者
 - e. 治験薬初回投与の28日以内に臓器切除を伴う手術療法、気管切開を伴う手術療法、全身麻酔を伴う手術療法又は重大な外傷を受けた患者
 - f. 治験薬初回投与の56日以内に放射性医薬品(検査及び診断を目的とした放射性医薬品の使用を除く)の投与を受けた患者
 - g. 他の全ての未承認薬の投与(臨床研究による投与、未承認の配合薬又は新剤形薬を含む)終了後から治験薬初回投与までに28日を経過していない(抗体製剤の場合は90日を経過していない)患者
3. 治験薬初回投与前に実施した原疾患に対するあらゆる治療による副作用又は合併症が、治験薬初回投与前にGrade 1まで回復していない患者
注：Grade 1まで回復していないものの、Grade 2で安定した状態かつ回復見込みのない状態(末梢神経障害、脱毛、タンパク尿又は前治療関連の内分泌障害など)は登録可能とする。
注：前治療の副作用として認められた高血圧は、Grade1にかかわらず収縮期血圧150mmHg未満かつ拡張期血圧90mmHg未満にコントロールされている場合は登録可能とする。
4. 症候性脳転移、軟膜疾患又はその他活動性中枢神経系転移を有する患者
注：無症状かつ脳転移に対する治療終了から28日以上経過した後の最新のコンピュータ断層撮影(CT)又は磁気共鳴画像法(MRI)において増大を認めない患者は登録可能とする。
5. 網膜静脈閉塞症の既往歴、合併症、所見又はリスク因子(コントロールできない緑内障、高眼圧、過粘稠症候群又は凝固亢進症候群など)を有する患者
6. 網膜静脈閉塞症以外の網膜変性疾患(中心性漿液性脈絡網膜症、網膜剥離又は加齢黄斑変性など)の既往歴又は合併症を有する患者
7. 治験薬初回投与の12週間以内に血栓塞栓イベント又は脳血管系イベントの既往歴又は合併症を有する患者。一過性虚血性発作、脳血管発作、血行動態的に重要な(広範囲及び亜広範囲など)深部静脈血栓症又は肺動脈塞栓などが含まれる。
注：留置カテーテル又はその他処置に関連する静脈血栓塞栓イベントを有する患者は、持続的な血栓塞栓イベントの発現が認められないことを確認した上で登録可能とする。

8. 治験薬の吸収に大きな影響を与える消化管機能障害又は消化管疾患(コントロール不良の悪心、嘔吐、下痢、吸収不良症候群又は小腸切除など)を有する患者
9. 以下のいずれかを含む心血管機能障害又は心血管疾患を有する患者
 - a. 治験薬初回投与6カ月以内の急性心筋梗塞、急性冠症候群(不安定狭心症、冠動脈バイパス移植、冠動脈形成術又は冠動脈ステント治療を含む)の既往歴又は合併症
 - b. ニューヨーク心臓協会(NYHA)分類class II以上の慢性心不全
 - c. スクリーニング検査時において、心エコー又はマルチゲートスキャンで測定した左室駆出率(LVEF)が50%未満
 - d. 最適な治療にもかかわらずコントロール不良な高血圧(収縮期血圧150mmHg以上、拡張期血圧90mmHg以上が24時間以上継続するなど)
 - e. 臨床的に重要又はコントロール不良な不整脈の既往歴又は合併症
 - f. Fridericiaの補正式を用いた心拍数補正QT間隔(QTcF)が480msec以上又はQT間隔延長症候群
10. CPK上昇の可能性を伴う神経筋障害(炎症性筋疾患、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症又は脊髄性筋萎縮症など)を合併している患者
11. 処置を要する心嚢液、胸水又は腹水の貯留を認める患者
注：経口薬のみでコントロールされている場合は登録可能とする。
12. 腫瘍に関連する疼痛が安定してコントロールできない患者
13. 管理不能な糖尿病を合併している患者
14. 治験薬初回投与の3年以内に重複がんの既往歴又は合併症を有する患者
注：根治的治療を実施した上皮内がん、粘膜内がん、基底細胞がん、扁平上皮細胞皮膚がん、表在性膀胱がん、ポーエン病及びブリーソンスコア6以下の前立腺がんなどは登録可能とする。
15. 全身性治療を必要とする活動性感染症(感冒を含む)を有する患者
16. HIV-1抗体及びHIV-2抗体検査、HTLV-1抗体検査、HBs抗原検査又はHCV抗体検査のいずれかが陽性の患者。また、HBs抗原検査が陰性であるが、HBs抗体検査又はHBc抗体検査のいずれかが陽性かつHBV-DNA定量が検出感度以上の患者
17. hCG検査結果によって確定した妊娠、授乳中又は治験期間中に妊娠を希望している患者
18. 認知症の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者
19. その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適格と判断した患者



甲状腺癌

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

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) 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
- 3) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ONO-7702-03/C4221015) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料
- 4) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-7702/7703-03) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料
- 5) 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>) [CTCAE v5.0/MedDRA v20.1 (日本語表記：MedDRA/J v25.1) 対応 - 2022年9月1日] より引用改変



悪性黒色腫



結腸・直腸癌



甲状腺癌

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

【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
日本医科大学大学院医学研究科 内分泌外科学分野
光仁会第一病院
国立がん研究センター東病院 頭頸部内科
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
杉谷 巖 先生
杉原 健一 先生
田原 信 先生
山口 研成 先生
山崎 直也 先生
吉野 孝之 先生
(50音順)

専用アプリ「添文ナビ」でGS1コードを読み取ることで、
最新の電子添文を閲覧できます。



(01)14987039474817

専用アプリ「添文ナビ」でGS1コードを読み取ることで、
最新の電子添文を閲覧できます。



(01)14987039475111

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)