すべての革新は患者さんのために

中外製薬

ロシュ グループ

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

適正使用ガイド

日本標準商品分類番号　874291

抗悪性腫瘍剤　BRAF阻害剤

劇薬、処方箋医薬品注)

薬価基準収載

ゼルボラフ®錠240mg

Zelboraf®
vemurafenib

ベムラフェニブ錠

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

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

®F.ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

適正使用のお願い

この適正使用ガイドは、ゼルボラフ®錠240mg（以下ゼルボラフ）を適正に使用していただくため、適正な患者選択のために必要な検査、発現する可能性のある副作用とその対策について解説したものです。
ゼルボラフの使用に際しましては、最新版の電子化された添付文書及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願い致します。

ゼルボラフ（一般名：ベムラフェニブ）は、600番目のコドンに変異を有するBRAFキナーゼを阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する低分子の分子標的薬です。

ゼルボラフは、2006年11月から海外での開発が開始され、2011年8月に米国においてBRAF V600E変異を有する治癒切除不能又は再発悪性黒色腫を効能又は効果として、2012年2月にEU諸国においてBRAF V600変異を有する治癒切除不能又は再発悪性黒色腫を効能又は効果として承認されています。なお、ゼルボラフは2024年6月現在、米国、EU、オーストラリアをはじめ89の国又は地域で承認されています。

本邦においては、2014年12月に「*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」の効能又は効果で承認されました。

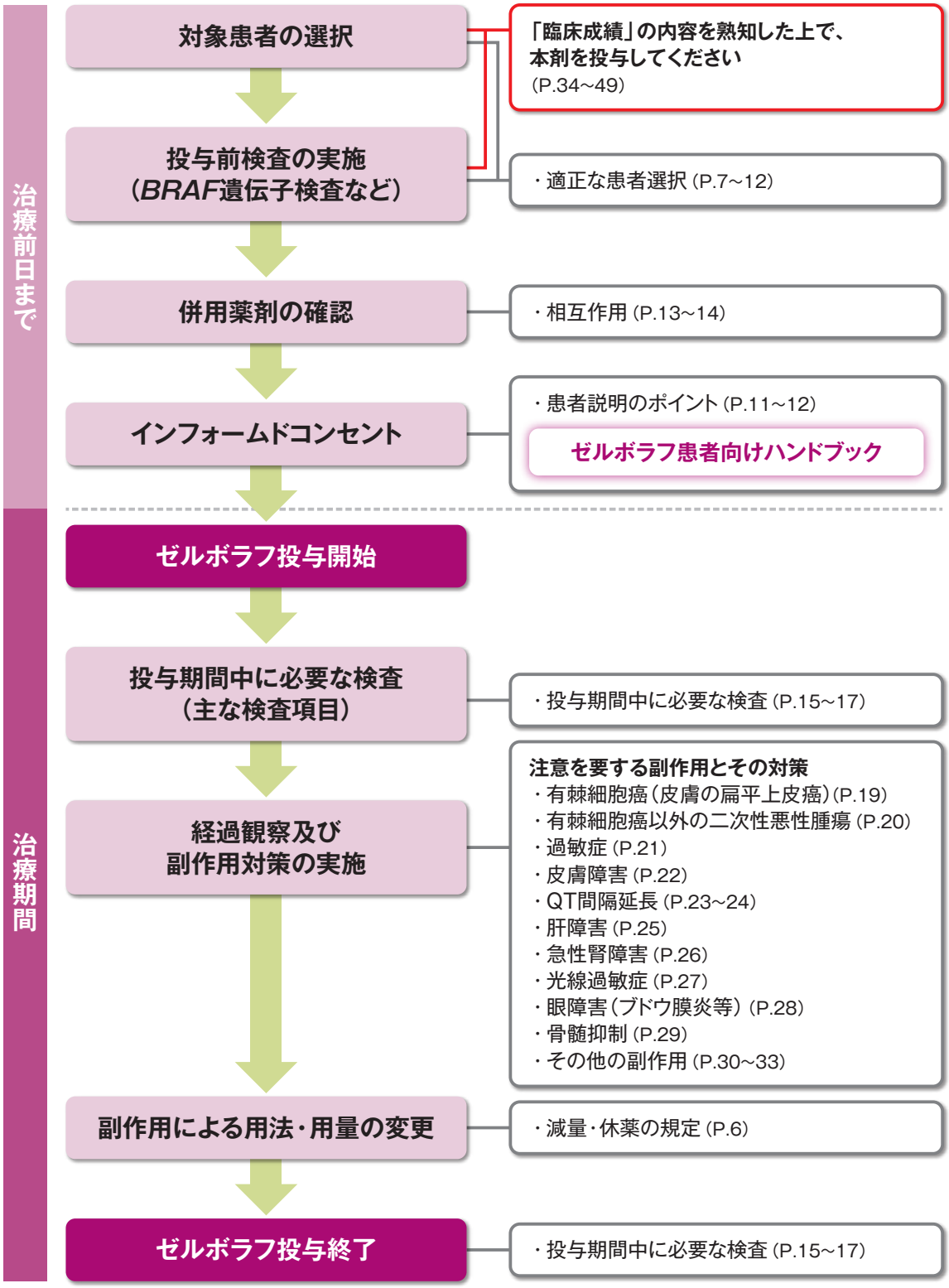
ゼルボラフは、本邦における使用経験が限られていることから、使用にあたって十分な注意が必要です。

ゼルボラフの使用に際しましては、最新版の電子化された添付文書及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願い致します。

治療スケジュールと注意事項

Zelboraf® vemurafenib

ゼルボラフの投与に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。
ゼルボラフの適応患者に該当しない場合は、他の治療法をご検討ください。



Contents

適正使用のお願い …… 2

治療スケジュールと注意事項 …… 3

効能又は効果 …… 5

用法及び用量 …… 6

適正な患者選択 …… 7

1. 対象患者 …… 7
2. 投与禁忌の患者 …… 8
3. 慎重に投与すべき患者 …… 8
4. 留意すべき患者 …… 8
5. 投与開始前に必要な検査 …… 9
6. 患者説明 …… 11

投与にあたっての注意事項 …… 13

1. 相互作用 …… 13
2. 投与期間中に必要な検査 …… 15

注意を要する副作用とその対策 …… 18

1. 有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌） …… 19
2. 有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍 …… 20
3. 過敏症 …… 21
4. 皮膚障害 …… 22
5. QT間隔延長 …… 23
6. 肝障害 …… 25
7. 急性腎障害 …… 26
8. 光線過敏症 …… 27
9. 眼障害（ブドウ膜炎等） …… 28
10. 骨髄抑制 …… 29
11. その他の副作用 …… 30

臨床成績 …… 34

1. 国内第I/II相試験：JO28178試験[1] …… 34
2. 海外第III相ランダム化非盲検試験：NO25026試験（BRIM3試験）（海外データ）[2,3] …… 36
3. 副作用発現状況 …… 39

Q&A …… 50

参考資料 …… 54

参考文献 …… 59

Drug Information …… 60

1）承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
2）承認時参考資料：海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）
3）Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011; 364; 2507-2516（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。）

*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 Q&A 1 Q&A 2

効能又は効果に関連する注意

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

5.2「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

5.3 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

解　　説

*BRAF*遺伝子の変異は、BRAFキナーゼの活性化をもたらし、下流のシグナル伝達制御に異常を生じさせることにより、細胞の過剰増殖を誘導します。ゼルボラフは、BRAF V600キナーゼを阻害することにより、癌細胞の増殖抑制や細胞死を誘導し抗腫瘍効果を発揮すると考えられています[4)]。

ゼルボラフの有効性を確認した国内外の臨床試験は、すべてBRAF V600変異を有する悪性黒色腫を対象としていることから、効能又は効果を「*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」と設定しています。

4) 承認時評価資料：変異BRAFキナーゼに対する阻害活性

用法及び用量

通常、成人にはベムラフェニブとして1回960mgを1日2回経口投与する。

Q&A 6

用法及び用量に関連する注意

7.1 副作用が発現した場合には、表1の規定を参考にして減量・休薬すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、減量・休薬することなく治療の継続を可能とする。
また、QT間隔延長が発現した場合には、表2の規定を参考にして減量・休薬すること。[8.1、8.3、9.1.1、11.1.1、11.1.2、11.1.6参照]

表1：副作用発現時のゼルボラフの減量・休薬の規定

NCI-CTCAE[注1)]によるGrade判定		治療期間中の処置
Grade 1又は忍容可能なGrade 2		減量・休薬不要
忍容不能なGrade 2又はGrade 3	初回発現	休薬 Grade 1以下又はベースラインまで軽快後、1回720mg（1日2回）で投与を再開[注2)]
	2回目発現	休薬 Grade 1以下又はベースラインまで軽快後、1回480mg（1日2回）で投与を再開[注3)]
	3回目発現	投与中止
Grade 4	初回発現	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、休薬 Grade 1以下又はベースラインまで軽快後、1回480mg（1日2回）で投与を再開[注3)]
	2回目発現	投与中止

注1）National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）ver.4.0によりGradeを判定
注2）休薬前に1回720mgに減量されていた場合には1回480mgとする。
注3）休薬前に1回480mgに減量されていた場合にはゼルボラフの投与を中止する。

表2：QT間隔延長に基づくゼルボラフの減量・休薬の規定

QT間隔		治療期間中の処置
QTc値が500msを超え、かつ、ベースライン値からの延長が60msを超える場合		投与中止
QTc値が500msを超え、かつ、ベースライン値からの延長が60ms以下の場合	初回発現	休薬 QTc値が500ms以下まで軽快後、1回720mg（1日2回）で投与を再開[注2)]
	2回目発現	休薬 QTc値が500ms以下まで軽快後、1回480mg（1日2回）で投与を再開[注3)]
	3回目発現	投与中止

7.2 食後に本剤を投与した場合、C_{max}及びAUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けることが望ましい。[16.2.1参照] Q&A 8

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

1. 対象患者

*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

- ●十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF*遺伝子変異が確認された患者に投与してください。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てください。
- ●電子化された添付文書の「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ってください。
- ●ゼルボラフの術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していません。

*BRAF*遺伝子検査

患者の腫瘍組織について承認された*BRAF*遺伝子検査を行い、**BRAF遺伝子変異が確認された**悪性黒色腫患者に対してのみゼルボラフを投与してください。 Q&A 1 Q&A 2

- 国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）において、「コバス® BRAF V600変異検出キット」が使用されました。

● *BRAF*遺伝子変異の検出方法

新鮮組織検体採取	・皮膚軟部組織内の腫瘍部分の**脱灰操作は絶対に行わないでください**。
↓	
固定	・固定液は10～20%中性ホルマリンを推奨しています。 ・長時間の固定は避けてください※1。
↓	
切り出し	
↓	
パラフィン包埋	
↓	
適切な腫瘍部位が入ったブロックを選択	
↓	
薄切（染色・マーキング）	・可能であれば、薄切標本は複数枚用意してください。 ・腫瘍をマーキングし、腫瘍を占める割合が低い場合は、腫瘍以外の部分をできるだけ削り取ってください※2。
↓	
核酸の抽出	
↓	
*BRAF*遺伝子変異の検出	・承認された体外診断用医薬品又は医療機器を使用してください※3。

※1 推奨固定時間：ホルマリン固定時間は生検検体で12～18時間、切除検体は18～48時間を目安としています。
※2 腫瘍組織の比率が50%以下の場合は、マクロダイセクションを行い、腫瘍細胞の比率を高めた後DNA抽出を行う必要があります。
※3 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を参照してください。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

詳細は、悪性黒色腫体細胞遺伝子検索ハンドブックを参照してください。

適正な患者選択

2. 投与禁忌の患者

●ゼルボラフの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、投与しないでください。

参考 ゼルボラフの成分

販売名	ゼルボラフ錠240mg
有効成分	1錠中 ベムラフェニブ 240mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄

3. 慎重に投与すべき患者

●**重度の肝機能障害のある患者**

▶重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していません。臨床試験では投与開始前の血清トランスアミナーゼ値が2.5×ULN(施設基準値上限)又は総ビリルビン値が1.5×ULNを超えた患者は除外されていました。P.9参照

●**QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者**

QT間隔延長のおそれのある患者(例):

・QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者 P.14参照

・電解質異常のある患者

▶心室頻拍(torsades de pointesを含む)、QT間隔延長の発現や悪化又は再発のおそれがあります。P.23参照

▶臨床試験ではQTcのベースライン値が450ms以上の患者は除外されていました。

▶**投与開始前にQTcのベースライン値が500msを超える場合又は補正できない電解質異常が認められる場合には投与を避けてください。**P.10参照

4. 留意すべき患者

●***RAS*遺伝子変異を有する悪性腫瘍の併発又は既往歴があることが判明している患者**

ゼルボラフの作用機序から、*RAS*遺伝子変異を有する悪性腫瘍を進行させる可能性があります。P.31参照 Q&A 10

●**高齢者**

患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。一般に生理機能が低下していることが多いとされています。

●**生殖能を有する者**

妊娠する可能性のある女性には、ゼルボラフ投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法を併せて使用することを指導してください。Q&A 12

●**妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。Q&A 12

●**授乳婦**

授乳しないことが望ましいです。乳汁移行に関するデータはありませんが、ゼルボラフは乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質であるため、乳汁移行の可能性があります。Q&A 12

●**小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

5. 投与開始前に必要な検査

ゼルボラフの対象患者を選択する際は、抗癌剤を使用する際の一般的な臨床検査に加え、事前に必ず下記の検査を実施してください。

投与開始前の観察・検査項目

- ●*BRAF*遺伝子検査 P.7参照
- ●全身の皮膚検査
- ●頭頸部検査、胸部CT検査、肛門検査、婦人科検査（女性の場合）
- ●12誘導心電図、電解質測定
- ●肝機能検査
- ●腎機能検査（クレアチニン 等）
- ●眼の状態の観察

●注意を要する副作用に対する観察・検査項目

注意を要する副作用	観察部位/検査項目	内容
有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）	全身の皮膚検査	全身の皮膚の観察
皮膚以外の扁平上皮癌	頭頸部検査	口腔内の観察、頸部のリンパ節の触診
	胸部CT検査	肺や気管、気管支などの病変の検出
	肛門検査	肛門縁の診察* *異常所見が認められた場合は、肛門直腸指診及び肛門/直腸鏡検査を実施する
	婦人科検査（女性の場合）	外陰部・腟・子宮頸部の診察、子宮頸部細胞診
QT間隔延長	12誘導心電図	P.10参照
	電解質測定	
肝障害	肝機能検査	AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、ALP、γ-GTP、総ビリルビン、血清アルブミン 等
急性腎障害	腎機能検査	クレアチニン 等
眼障害（ブドウ膜炎等）	眼	眼の状態の観察

投与中及び投与終了後の観察・検査項目→ P.15〜17参照

参考 電子化された添付文書及び国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）[1]の投与患者選択に関わる検査値に関する基準

検査項目		基準
心機能検査	12誘導心電図	QTc 500ms以下
血液一般検査	好中球数	1,500/μL以上
	血小板数	10.0×10^4/μL以上
	ヘモグロビン	9.0g/dL以上
肝機能検査	AST、ALT	施設基準値上限の2.5倍以下 ・肝転移が認められる場合：施設基準値上限の5倍以下
	ALP	施設基準値上限の2.5倍以下 ・肝転移が認められる場合：施設基準値上限の5倍以下
	総ビリルビン	施設基準値上限の1.5倍以下
	アルブミン	3.0g/dL以上
腎機能検査	血清クレアチニン	1.5mg/dL以下

1）承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）

適正な患者選択

QT間隔に関する検査

ゼルボラフの投与によりQT間隔延長があらわれるおそれがありますので、12誘導心電図及び電解質測定を行った上で、総合的にゼルボラフの投与対象とすべきかを判断してください。

①12誘導心電図

QTcのベースライン値が500msを超える場合には、ゼルボラフの投与を避けてください。

500msを超えない場合でもQT間隔延長が認められる場合は、QT間隔延長が悪化する可能性が考えられるため、循環器専門医にご相談の上、投与可否を検討してください。

②電解質測定（カリウムなど）

補正できない電解質異常（低カリウム血症など）がある場合は、ゼルボラフの投与を避けてください。

なお、海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）及び国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）での除外基準は以下のとおりでした。

参考 海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）[2,3]及び国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）[1]でのQT間隔延長に関する除外基準

	海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）	国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）
除外基準	QTc間隔の著明な延長がある患者（QTc間隔が450ms以上）	
	–	NYHA（New York Heart Association）分類Ⅲ又はⅣの心疾患

1）承認時評価資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
2）承認時参考資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）
3）Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011; 364; 2507-2516（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。）

6. 患者説明

ゼルボラフを服用する患者又はその家族の方に対して、治療開始前に治療上のベネフィットとリスク（ゼルボラフの有効性、予想される副作用、副作用対策等）について十分に説明してください。なお、説明にあたっては、以下の点を参考にしてください。

患者説明のポイント

1）ゼルボラフとは

- ゼルボラフは、*BRAF*遺伝子変異が確認された悪性黒色腫に対する治療薬です。
- ゼルボラフは、活性化したBRAFたんぱく質を阻害することにより、癌細胞の増殖抑制や細胞死を誘導し抗腫瘍効果を発揮すると考えられています。

2）有効性

- ゼルボラフは、化学療法歴のないBRAF V600変異を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫に対して、有意に無増悪生存期間及び全生存期間を延長させることが示されました。P.36～37参照

3）注意を要する副作用

ゼルボラフにより、次のような副作用が発現する場合があります。

【注意を要する副作用】

- 悪性腫瘍（二次発癌）
- 日光による皮膚反応（光線過敏症）
- 過敏症
- 皮膚障害
- 眼の障害（ブドウ膜炎、網膜静脈閉塞）
- 心臓への影響（QT間隔延長）
- 肝障害
- 急性腎障害
- 白血球減少・血小板減少・貧血（赤血球減少）など
- 関節痛
- 疲労感
- 顔の筋力の低下・麻痺（顔面神経麻痺）
- 放射線毒性の増強（放射線照射による皮膚障害等の症状が強くあらわれる・過去に放射線を照射した部位の炎症 等）
- デュプイトラン拘縮

症状発現時の対応

ゼルボラフ患者用説明資料を参考に、主治医に連絡すべき症状があらわれた場合には、次の受診日を待たずに、速やかに主治医の指示を仰ぐよう指導してください。

4）副作用に対する観察項目と注意事項

- 過敏症や重篤な皮膚障害があらわれることがありますので、関連する可能性のある自他覚症状（全身性の発疹、呼吸困難、動悸、水疱を伴う皮疹等）が認められた場合には、ゼルボラフの服用を中止し、速やかに医療機関を受診するよう指導してください。
- 有棘細胞癌があらわれることがありますので、患者さん自身も全身の皮膚の状態を観察していただき、異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導してください。
- 皮膚以外の部位に扁平上皮癌があらわれることがありますので、患者さんの状態に応じた各種検査（頭頸部検査、胸部CT検査、肛門検査、婦人科検査[女性の場合]）を実施することを説明してください。
- QT間隔延長があらわれることがありますので、QT間隔延長に関連する可能性のある自他覚症状（頻脈に基づく動悸、めまい、失神）が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導してください。また、ゼルボラフ投与前、投与期間中は定期的に12誘導心電図検査及び電解質測定を受ける必要があることを説明してください。
- 光線過敏症があらわれることがありますので、外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーン、リップクリームの使用により日光やUV光線の照射を避けるよう指導してください。
- 肝不全、肝機能障害、黄疸等の肝障害又はALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビンの上昇等があらわれることがあるので、患者さんの状態に応じて定期的に肝機能検査値を測定することを説明してください。

適正な患者選択

- 急性腎障害があらわれることがありますので、患者さんの状態に応じて定期的に腎機能検査値を測定することを説明してください。
- ブドウ膜炎等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、患者さん自身も眼の異常（霧視、飛蚊症、視力低下、ものが歪んで見える等）の有無を確認していただき、異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導してください。
- ゼルボラフの投与前後又はゼルボラフ投与中に放射線療法を受ける際に、放射線毒性の増強があらわれることがありますので、放射線治療を受けたことがある又はこれから受ける可能性がある場合には、担当医に申し出るよう指導してください。

5）製剤の取り扱いについて

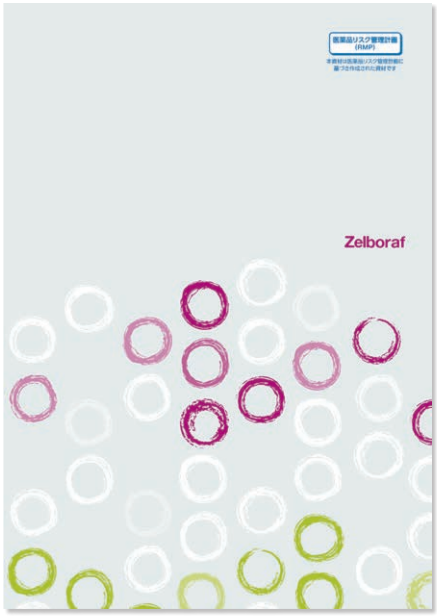
- ゼルボラフはアルミブリスター包装であるため、包装箱から取り出して製剤の持ち運びを行う際は、製剤を覆っているアルミの破損に注意するよう指導してください。

6）定期的な情報提供

- ゼルボラフの新たな安全性情報や注意事項については、今後も定期的に主治医から情報が提供されることを説明してください。
- 患者向け情報は、中外製薬ホームページ（https://www.chugai-pharm.co.jp/）から提供されています。

7）情報収集と個人情報について

- 副作用発現情報などの情報が収集されたり、公表されたりすることがありますが、情報は個人を特定できないように管理されます。
- 製造販売後調査として、製薬会社や厚生労働省に背景情報や検査データなどが報告されます。
- 一部の情報は、中外製薬ホームページに公表されることがあります。



説明にあたっては、「ゼルボラフ患者向けハンドブック」をご利用ください。

1. 相互作用

併用薬剤の確認

臨床薬物相互作用試験の結果から、ゼルボラフは主にCYP3A4で代謝され、CYP3A4を誘導し、CYP1A2、CYP2C9及びP-糖蛋白(P-gp)を阻害することが示されています。

● CYP3A4の基質となる薬剤との併用(併用注意)

併用する薬剤名等	影響等
CYP3A4の基質となる薬剤 経口避妊薬、ミダゾラム、アトルバスタチン、シンバスタチン 等	・CYP3A4の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が誘導され血漿中濃度が低下する可能性があります。

● CYP3A4を誘導する薬剤との併用(併用注意)

併用する薬剤名等	影響等
CYP3A4を誘導する薬剤 リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン 等	・CYP3A4誘導剤との併用により、ゼルボラフの代謝が誘導され血漿中濃度が低下する可能性があります。

● CYP3A4を阻害する薬剤との併用(併用注意)

併用する薬剤名等	影響等
CYP3A4を阻害する薬剤 イトラコナゾール、ポサコナゾール、クラリスロマイシン 等	・CYP3A4阻害剤との併用により、ゼルボラフの代謝が阻害され血漿中濃度が上昇する可能性があります。

● CYP1A2の基質となる薬剤との併用(併用注意)

併用する薬剤名等	影響等
CYP1A2の基質となる薬剤 カフェイン、テオフィリン、チザニジン 等	・CYP1A2の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が上昇する可能性があります。

● CYP2C9の基質となる薬剤との併用(併用注意)

併用する薬剤名等	影響等
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン 等	・CYP2C9の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性があります。

投与にあたっての注意事項

P-gpの基質となる薬剤との併用（併用注意）

併用する薬剤名等	影響等
P-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン 等	・P-gpの基質となる薬剤と併用する場合、ゼルボラフのP-gp阻害作用により併用薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性があります。

QT間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤との併用（併用注意）

併用する薬剤名等	影響等
QT間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤 イミプラミン、ピモジド 等 抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、ソタロール 等	・QT間隔延長作用を増強する可能性があります。 ・ゼルボラフ及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性があります。

放射線照射との相互作用（併用注意）

併用する薬剤名等	影響等
放射線照射	・放射線毒性を増強させる可能性があります。 ・放射線照射の併用又はゼルボラフ投与前後の放射線照射により放射線皮膚障害、放射線性肺臓炎等の放射線照射リコール反応、放射線増感作用があらわれることがあります。

2. 投与期間中に必要な検査

投与期間中（終了後を含む）の観察・検査項目

●全身の皮膚検査
●頭頸部検査、胸部CT検査、肛門検査、婦人科検査（女性の場合）
●12誘導心電図、電解質測定
●肝機能検査
●腎機能検査（クレアチニン 等）
●眼の状態の観察

有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）のモニタリング

●定期的に全身の皮膚の状態を確認してください。
●皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。

● 有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）によるゼルボラフの減量・休薬の規定

有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、減量・休薬することなく治療の継続が可能です。

参考 米国添付文書（USPI、2020年5月版）における検査スケジュール

注意を要する副作用	観察/検査項目	投与開始前	投与開始後	投与終了後
有棘細胞癌	全身の皮膚検査	●	2ヵ月毎	6ヵ月間観察を続ける

皮膚以外の扁平上皮癌のモニタリング

●観察を十分に行い、患者の状態に応じて以下の検査を実施してください。
- 頭頸部検査：口腔内の観察、頸部のリンパ節の触診
- 胸部CT検査：肺や気管、気管支などの病変の検出
- 肛門検査：肛門縁の診察（異常所見が認められた場合は、肛門直腸指診及び肛門/直腸鏡検査を実施する）
- 婦人科検査（女性の場合）：外陰部・腟・子宮頸部の診察、子宮頸部細胞診

●異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

● ゼルボラフの減量・休薬の規定

副作用発現時のゼルボラフの減量・休薬基準を参考にしてください。P.6参照

投与にあたっての注意事項

QT間隔・電解質のモニタリング

●12誘導心電図及び電解質測定によりQT間隔の延長及び電解質異常が認められないか確認してください。
●心電図検査及び電解質測定は、投与開始前、投与期間中は定期的に実施してください。異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し適切な処置を実施してください。

● QT間隔延長によるゼルボラフの減量・休薬の規定

QT間隔延長に基づくゼルボラフの減量・休薬基準を参考にしてください。P.6参照

参考 米国添付文書（USPI、2020年5月版）における検査スケジュール

注意を要する副作用	観察/検査項目	投与開始前	投与開始後又は用量変更後			
			1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	以降
QT間隔延長	12誘導心電図	●	●（15日後）	1ヵ月毎		3ヵ月毎
	電解質検査	●	●（15日後）	1ヵ月毎		3ヵ月毎

重篤な眼障害（ブドウ膜炎等）のモニタリング

●眼の異常の有無を定期的に確認してください。
●眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。

● ゼルボラフの減量・休薬の規定

副作用発現時のゼルボラフの減量・休薬基準を参考にしてください。P.6参照

肝機能検査値［ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン］のモニタリング

●患者の状態に応じて定期的に肝機能検査を行ってください。
●異常が認められた場合には、休薬、減量、投与中止などの適切な処置を実施してください。

● ゼルボラフの減量・休薬の規定

副作用発現時のゼルボラフの減量・休薬基準を参考にしてください。P.6参照

● NCI-CTCAE ver.4.0におけるGrade定義

事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
AST（GOT）増加	>ULN～3.0×ULN	>3.0～5.0×ULN	>5.0～20.0×ULN	>20.0×ULN
ALT（GPT）増加	>ULN～3.0×ULN	>3.0～5.0×ULN	>5.0～20.0×ULN	>20.0×ULN
血中ビリルビン増加	>ULN～1.5×ULN	>1.5～3.0×ULN	>3.0～10.0×ULN	>10.0×ULN

ULN：施設基準値上限

参考 米国添付文書（USPI、2020年5月版）における検査スケジュール

注意を要する副作用	観察/検査項目	投与開始前	投与開始後	投与終了後
肝障害	肝機能検査	●	1ヵ月毎、 又は臨床上の必要に応じ実施	–

腎機能検査値【血清クレアチニン】のモニタリング

●患者の状態に応じて定期的に腎機能検査を行ってください。

● ゼルボラフの減量・休薬の規定

副作用発現時のゼルボラフの減量・休薬基準を参考にしてください。P.6参照

● NCI-CTCAE ver.4.0におけるGrade定義

事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
クレアチニン増加	>1～1.5× ベースライン； >ULN～1.5×ULN	>1.5～3.0× ベースライン； >1.5～3.0×ULN	>3.0× ベースライン； >3.0～6.0×ULN	>6.0×ULN

ULN：施設基準値上限

注意を要する副作用とその対策

1. 有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）……19
2. 有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍……20
3. 過敏症……21
4. 皮膚障害……22
5. QT間隔延長……23
6. 肝障害……25
7. 急性腎障害……26
8. 光線過敏症……27
9. 眼障害（ブドウ膜炎等）……28
10. 骨髄抑制……29
11. その他の副作用……30
   1）関節痛、疲労……30
   2）顔面神経麻痺……31
   3）*RAS*遺伝子変異を有する悪性腫瘍の進行……31
   4）放射線毒性の増強（放射線照射リコール反応、放射線増感作用）……32
   5）デュプイトラン拘縮……33

- 国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）における有害事象データは、最終登録被験者がサイクル4開始前に実施する病変評価の終了時点（データカットオフ日：2013年8月29日）[1]のものです。
- 海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）における有害事象の発現状況、発現時期の解析データは、追加解析時（データカットオフ日：2012年2月1日）[2]のものです。なお、処置状況等の詳細データは、海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）の主要解析（データカットオフ日：2010年12月30日）[3]を用いています。
- 海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）の追加解析時（データカットオフ日：2012年2月1日）[2]において、ダカルバジン群のうち37例がゼルボラフにクロスオーバーしています。
- 有害事象のGradeは国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）がNCI-CTCAE ver.4.0、発現状況データにおける用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。

1）承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
2）承認時参考資料：海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）
3）Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011; 364; 2507-2516（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。）

1. 有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）

ゼルボラフの投与により、有棘細胞癌があらわれることがあります。

- ゼルボラフの投与開始前及び投与期間中は、定期的に皮膚の状態を確認するなど、観察を十分に行ってください。
- 皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。
- 有棘細胞癌が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行ってください。

有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍→ P.20参照

事　　象

皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマ、ボーエン病

発現状況

海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）において、有棘細胞癌はゼルボラフ群337例中92例（27.3%）、ダカルバジン群287例中4例（1.4%）に発現しました。

臨床試験における有棘細胞癌の発現状況（有害事象※1）

	国内第I/II相臨床試験	海外第Ⅲ相臨床試験	
試験名	JO28178試験[1]	NO25026［BRIM3］試験（追加解析時）[2]	
投与群	ゼルボラフ	ゼルボラフ	ダカルバジン※2
安全性評価対象例数	11	337	287
全Grade	0（0.0%）	92（27.3%）	4（1.4%）
Grade 3	0（0.0%）	89（26.4%）	4（1.4%）
Grade 4	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
Grade 5	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）

※1 有害事象のGradeは国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。
※2 ダカルバジン群は、ゼルボラフにクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

1）承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
2）承認時参考資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

対処方法

皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。
有棘細胞癌が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行ってください。

発現時期

海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）（追加解析時）[2]における有棘細胞癌発現までの期間（ゼルボラフ群）

	平均値	中央値
初回発現までの期間（92例）	11.81週	9.07週（範囲：2.29～66.00週）
初回発現から再発現までの期間（36例）	8.85週	6.15週（範囲：1.14～41.71週）

2）承認時参考資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

臨床試験での処置状況

海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）（主要解析）[3]のゼルボラフ群において、有棘細胞癌※1を発現した62例（18.5%）のうち、18例から採取した皮膚病理組織58サンプルを中央病理診断した結果、23サンプル（39.7%）がケラトアカントーマ、10サンプル（17.2%）がケラトアカントーマと有棘細胞癌の混合型、2サンプル（3.4%）が有棘細胞癌、23サンプル（39.7%）がその他と判断されました。有棘細胞癌を発現した62例のうち、休薬又は用量変更を行った患者は5例で、投与を中止した患者は認められませんでした。

※1 海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）（主要解析）では、ボーエン病、ケラトアカントーマ、口唇新生物、口唇の悪性新生物（病期不明）、皮膚有棘細胞癌、治療関連続発性悪性疾患を集計しました。

3）Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。）

2. 有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍

ゼルボラフの投与により、有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍（皮膚以外の扁平上皮癌、新規の原発性悪性黒色腫等）があらわれることがあります。

- ●ゼルボラフの投与開始前及び投与期間中は、観察を十分に行い、患者の状態に応じて頭頸部検査、胸部CT検査、肛門検査及び婦人科検査（女性の場合）を行い、皮膚以外の扁平上皮癌のモニタリングを行ってください。
- ●異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
- ●新規の原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行ってください。

事　　象

扁平上皮癌（ただし、皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマ、ボーエン病は除く）
悪性黒色腫、基底細胞癌、中枢神経系転移、上皮内癌、扁桃癌

発現状況

海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）において、有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍はゼルボラフ群337例中20例（5.9%）、ダカルバジン群287例中3例（1.0%）に発現しました。
海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）において、皮膚以外の扁平上皮癌の発現は認められませんでしたが、ダカルバジン群のうち37例がゼルボラフにクロスオーバーしており、クロスオーバー後の1例に皮膚以外の扁平上皮癌が認められました。
また、他の海外臨床試験[5,6]において、ゼルボラフ投与後の発現が報告されています。なお、本剤投与開始から発現までの期間は、長いもので、投与開始から12～18ヵ月で中枢神経系転移、18～24ヵ月で扁桃癌の発現が各1例認められています。

5）承認時評価資料：海外第Ⅰ相臨床試験（PLX06-02試験）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。）
6）承認時評価資料：海外臨床薬理試験（NP25158試験）

● 臨床試験における有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の発現状況（有害事象※1）

	国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	海外第Ⅲ相臨床試験	
試験名	JO28178試験[1]	NO25026［BRIM3］試験（追加解析時）[2]	
投与群	ゼルボラフ	ゼルボラフ	ダカルバジン※2
安全性評価対象例数	11	337	287
全Grade	0（0.0%）	20（5.9%）	3（1.0%）
Grade 3	0（0.0%）	14（4.2%）	2（0.7%）
Grade 4	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）
Grade 5	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）

※1 有害事象のGradeは国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。
※2 ダカルバジン群は、ゼルボラフにクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

1）承認時評価資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
2）承認時参考資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

3. 過敏症

ゼルボラフの投与により、過敏症、薬剤性過敏症症候群があらわれることがあります。

●薬剤性過敏症症候群では、初期症状として発疹、発熱が認められ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあります。ゼルボラフの投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがありますので注意してください。

●ゼルボラフの投与期間中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合にはゼルボラフの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

事　　象

アナフィラキシー反応：発疹、瘙痒症、紅斑、咳嗽、呼吸困難 等
血管浮腫：末梢性浮腫、浮腫、顔面浮腫 等
薬剤性過敏症症候群：好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応

発現状況

国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）において、過敏症は11例中9例（81.8%）に発現しました。
海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）において、過敏症はゼルボラフ群337例中260例（77.2%）、ダカルバジン群287例中80例（27.9%）に発現しました。
両試験で発現した事象の多くは、アナフィラキシー反応（発疹、瘙痒症、末梢性浮腫等）に該当する事象であり、最も多く発現した事象は発疹でした。また、他の海外臨床試験[7]において、重篤なショックが1例認められました。
海外製造販売後に実施されている安全性の確認を目的とした臨床試験（MO25515試験）を含む海外臨床試験において、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応の発現が報告されています。

7）承認時評価資料：海外臨床薬理試験（NP25163試験）

● 臨床試験における過敏症の発現状況（有害事象※1）

	国内第I/II相臨床試験	海外第III相臨床試験	
試験名	JO28178試験[1]	NO25026［BRIM3］試験（追加解析時）[2]	
投与群	ゼルボラフ	ゼルボラフ	ダカルバジン※2
安全性評価対象例数	11	337	287
全Grade	9（81.8%）	260（77.2%）	80（27.9%）
Grade 3	0（0.0%）	49（14.5%）	9（3.1%）
Grade 4	0（0.0%）	2（0.6%）	2（0.7%）
Grade 5	0（0.0%）	0（0.0%）	3（1.0%）

※1 有害事象のGradeは国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。
※2 ダカルバジン群は、ゼルボラフにクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

1）承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
2）承認時参考資料：海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

注意を要する副作用とその対策

4. 皮膚障害

ゼルボラフの投与により、皮膚障害があらわれることがあります。
また、重篤な皮膚障害として、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、多形紅斑、紅皮症(剥脱性皮膚炎等)等があらわれることがあります。

●ゼルボラフの投与期間中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合にはゼルボラフの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

事　　象

発疹、斑状丘疹状皮疹、紅斑、皮膚剥脱 等
重症皮膚副作用：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、多形紅斑 等

発現状況

国内第I/II相臨床試験(JO28178試験)において、皮膚障害は11例中11例(100%)に発現しました。
海外第III相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)において、皮膚障害はゼルボラフ群337例中250例(74.2%)、ダカルバジン群287例中28例(9.8%)に発現しました。
重篤な皮膚障害としてStevens-Johnson症候群(Grade 3)が、海外第III相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)のゼルボラフ群で1例に発現し、海外製造販売後に実施されている安全性の確認を目的とした臨床試験(MO25515試験)での発現も報告されました。また、他の海外臨床試験※1において中毒性表皮壊死融解症の発現が認められました。

※1 申請時データカットオフ日以降の海外第III相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)、MO25515試験、本剤を対照薬として使用した他社の臨床試験

●臨床試験における皮膚障害の発現状況(有害事象※2)

	国内第I/II相臨床試験	海外第III相臨床試験	
試験名	JO28178試験[1)]	NO25026[BRIM3]試験(追加解析時)[2)]	
投与群	ゼルボラフ	ゼルボラフ	ダカルバジン※3
安全性評価対象例数	11	337	287
全Grade	11(100%)	250(74.2%)	28(9.8%)
Grade 3	2(18.2%)	46(13.6%)	0(0.0%)
Grade 4	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
Grade 5	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

※2 有害事象のGradeは国内第I/II相臨床試験(JO28178試験)がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第III相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。
※3 ダカルバジン群は、ゼルボラフにクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

1)承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験(JO28178)(COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。)
2)承認時参考資料：海外第III相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)追加解析時(安全性)(カットオフ日：2012年2月1日)
(COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。)

5. QT間隔延長

ゼルボラフの投与により、QT間隔延長があらわれることがあります。

- ●QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者については、投与の可否を必要に応じて循環器専門医に相談してください。
- ●ゼルボラフの投与開始前及び投与期間中は、定期的に心電図検査及び電解質測定を行ってください。
- ●ゼルボラフの投与期間中に異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行ってください。 P.6参照

事　　象

心電図QT延長、失神、意識消失 等

発現状況

国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）において、QT間隔延長は11例中3例（27.3%）に発現しました。発現した事象は心電図QT延長2例、意識消失1例でした。意識消失の1例は担当医師によりゼルボラフ投与と関連なしと報告されています。
海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）において、QT間隔延長はゼルボラフ群337例中15例（4.5%）、ダカルバジン群287例中4例（1.4%）に発現しました。

● 臨床試験におけるQT間隔延長※1の発現状況（有害事象※2）

	国内第I/II相臨床試験	海外第III相臨床試験	
試験名	JO28178試験[1]	NO25026［BRIM3］試験（追加解析時）[2]	
投与群	ゼルボラフ	ゼルボラフ	ダカルバジン※3
安全性評価対象例数	11	337	287
全Grade	3（27.3%）	15（4.5%）	4（1.4%）
Grade 3	0（0.0%）	4（1.2%）	2（0.7%）
Grade 4	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
Grade 5	0（0.0%）	0（0.0%）	1（0.3%）

※1 国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）及び海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）（追加解析時）では、MedDRA SMQ「トルサードド ポアント/QT延長」の広義に該当する有害事象を集計しました。
※2 有害事象のGradeは国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。
※3 ダカルバジン群は、ゼルボラフにクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

1）承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
2）承認時参考資料：海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

QT間隔延長の発現リスクが高いと考えられる患者

- ●QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者 P.8参照

注意を要する副作用とその対策

対処方法

ゼルボラフの投与開始前にQTcのベースライン値が500msを超える場合又は補正できない電解質異常が認められる場合には投与を回避してください。P.10参照
投与期間中は、QT間隔延長に関連する可能性のある自他覚症状（頻脈に基づく動悸、めまい、失神）がないか確認してください。

発現時期

●海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）（追加解析時）[2]におけるQT間隔延長発現までの期間（ゼルボラフ群）

	平均値	中央値
初回発現までの期間（15例）	11.04週	6.14週（範囲：0.71～29.57週）
初回発現から再発現までの期間（2例）	5.00週	5.00週（範囲：3.00～7.00週）

2）承認時参考資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

●海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）（主要解析）[3]※1における心電図検査結果

投与群	ゼルボラフ	ダカルバジン
評価対象例数	315	217
QTcのベースラインからの変化が60ms超	21（6.7%）	13（6.0%）
QTcBが500ms超	4（1.3%）	3（1.4%）

※1 海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）（主要解析）では、MedDRA SMQ「トルサード ド ポアント/QT延長」の広義に該当する有害事象とMedDRA PTの浮動性めまいを併せて集計しました。

3）Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011; 364; 2507-2516（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。）

6. 肝障害

ゼルボラフの投与により、肝不全、肝障害、黄疸等の肝障害又はALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン等の上昇があらわれることがあります。

●患者の状態に応じて定期的に肝機能検査を行ってください。
●ゼルボラフの投与期間中に異常が認められた場合には、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。P.6参照

事　　象

肝不全、肝障害、肝機能異常、血中アルカリホスファターゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 等

発現状況

国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）において、肝障害は11例中5例（45.5%）に発現しました。
海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）において、ゼルボラフ群337例中91例（27.0%）、ダカルバジン群287例中19例（6.6%）に肝障害が発現しました。ゼルボラフ群で多く認められた肝障害は血中ALP増加、血中ビリルビン増加、ALT増加、AST増加及びGGT増加でした。
海外において薬剤性肝障害※1が認められ、重症例も報告されています※2。

※1 薬剤性肝障害（DILI：Drug Induced Liver Injury）
以下のいずれかの基準に合致し、他の明確な要因がない患者
・ALTの値がULNの5倍以上　・ALPの値がULNの2倍以上
・ALTの値がULNの3倍以上かつ総ビリルビンの値がULNの2倍以上
ULN：施設基準値上限

※2 申請時データカットオフ日以降の海外第I相臨床試験、海外第II相臨床試験（NP22657［BRIM2］試験）、海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）を含む海外臨床試験、海外自発報告

● 臨床試験における肝障害の発現状況（有害事象※3）

	国内第I/II相臨床試験	海外第III相臨床試験	
試験名	JO28178試験[1]	NO25026［BRIM3］試験（追加解析時）[2]	
投与群	ゼルボラフ	ゼルボラフ	ダカルバジン※4
安全性評価対象例数	11	337	287
全Grade	5（45.5%）	91（27.0%）	19（6.6%）
Grade 3	1（9.1%）	38（11.3%）	6（2.1%）
Grade 4	0（0.0%）	3（0.9%）	0（0.0%）
Grade 5	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）

※3 有害事象のGradeは国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。
※4 ダカルバジン群は、ゼルボラフにクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

1）承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
2）承認時参考資料：海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

発現時期

● 海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）（追加解析時）[2]における肝障害発現までの期間（ゼルボラフ群）

	平均値	中央値
初回発現までの期間（91例）	10.06週	6.14週（範囲：0.43～57.71週）
初回発現から再発現までの期間（37例）	6.78週	4.29週（範囲：0.14～45.29週）

2）承認時参考資料：海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

臨床試験での処置状況

海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）（主要解析）[3]のゼルボラフ群において、肝機能検査値異常を発現した59例（17.6%）のうち、休薬又は用量変更を行ったのは血中ALP増加、GGT増加各9例、ALT増加、AST増加各6例、血中ビリルビン増加5例、肝機能検査異常、高ビリルビン血症各2例、抱合ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇、胆汁うっ滞各1例で、投与を中止した患者は3例でした。

3）Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。）

7. 急性腎障害

ゼルボラフの投与により急性腎障害があらわれることがあります。

●ゼルボラフの投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行ってください。
●観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

事　　象

急性腎障害、血中クレアチニン増加 等

発現状況

国内外の製造販売後安全性情報として本剤との因果性が否定できない急性腎障害が報告されています。

●臨床試験における急性腎障害の発現状況（有害事象※1）

	国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	海外第Ⅲ相臨床試験	
試験名	JO28178試験[1]	NO25026試験[BRIM3]試験[22] ※2	
投与群	ゼルボラフ	ゼルボラフ	ダカルバジン
安全性評価対象例数	11	419※3	295
全Grade	2（18.2%）	42（10%）	4（1.4%）
Grade 3	0	6	1
Grade 4	0	1	0

※1 有害事象のGradeはNCI-CTCAE ver.4.03、用語は国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）はMedDRA/J ver.15.1、海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）はMedDRA/J ver.17.1に準拠しました。
※2 2015年5月27日時点
※3 ダカルバジン群からゼルボラフ群へクロスオーバーした84例を含んでいます。

1）承認時評価資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
22）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）における急性腎障害発現状況（カットオフ日：2015年5月27日）

●海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）（主要解析）[3]におけるクレアチニンのベースラインからのCTC Gradeの変化

	ゼルボラフ	ダカルバジン
評価対象例数	323	262
ベースラインから1段階以上の上昇（全Grade）	90（27.9%）	16（6.1%）
ベースラインから1段階以上の上昇があり Grade 3またはGrade 4となった症例	4（1.2%）	3（1.1%）
Grade 3	1（0.3%）	1（0.4%）
Grade 4	3（0.9%）	2（0.8%）

3）Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011; 364; 2507-2516（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。）

8. 光線過敏症

ゼルボラフの投与により、光線過敏症があらわれることがあります。

●観察を十分に行ってください。
●ゼルボラフの投与期間中に異常が認められた場合には、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。P.6参照

事　　象

光線過敏性反応、サンバーン

発現状況

国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）において、光線過敏性反応が11例中3例（27.3%）に発現しました。
海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）において、光線過敏症はゼルボラフ群337例中162例（48.1%）、ダカルバジン群287例中13例（4.5%）に発現しました。

● 臨床試験における光線過敏症の発現状況（有害事象※1）

	国内第I/II相臨床試験	海外第III相臨床試験	
試験名	JO28178試験[1]	NO25026［BRIM3］試験（追加解析時）[2]	
投与群	ゼルボラフ	ゼルボラフ	ダカルバジン※2
安全性評価対象例数	11	337	287
全Grade	3（27.3%）	162（48.1%）	13（4.5%）
Grade 3	0（0.0%）	14（4.2%）	0（0.0%）
Grade 4	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
Grade 5	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）

※1 有害事象のGradeは国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。
※2 ダカルバジン群は、ゼルボラフにクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

1）承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
2）承認時参考資料：海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

対処方法

外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーン、リップクリームの使用により、日光やUV光線の照射を避けるよう患者を指導してください。

発現時期

● 海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）（追加解析時）[2]における光線過敏症発現までの期間（ゼルボラフ群）

	平均値	中央値
初回発現までの期間（162例）	7.52週	2.57週（範囲：0.14～74.86週）
初回発現から再発現までの期間（58例）	12.37週	5.86週（範囲：0.29～56.29週）

2）承認時参考資料：海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

臨床試験での処置状況

海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）（主要解析）[3]のゼルボラフ群において、光線過敏症※1を発現した124例（36.9%）のうち、休薬又は用量変更を行った患者は3例で、投与を中止した患者は認められませんでした。

※1 海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）（主要解析）では、MedDRA PTの光線過敏性反応、アレルギー性光線過敏性反応、サンバーンを集計しました。

3）Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。）

9. 眼障害（ブドウ膜炎等）

ゼルボラフの投与により、眼障害（ブドウ膜炎等）があらわれることがあります。

- ●定期的に眼の異常の有無を確認してください。
- ●眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。
- ●ゼルボラフの投与期間中に異常が認められた場合には、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。P.6参照
- ●必要に応じて、眼科医への相談を検討してください。

事　　象

結膜炎、霧視、羞明、眼刺激、眼充血、流涙増加、ブドウ膜炎、網膜静脈閉塞 等

発現状況

国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）において、眼障害は11例中2例（18.2%）に発現しました。
海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）において、眼障害はゼルボラフ群337例中81例（24.0%）に発現し、ダカルバジン群287例中11例（3.8%）に発現しました。
海外臨床試験[8]でのゼルボラフ投与後に網膜静脈閉塞の発現が報告されています。

8）承認時評価資料：海外第II相臨床試験（NP22657［BRIM2］試験）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

●臨床試験における眼障害（ブドウ膜炎等）の発現状況（有害事象※1）

	国内第I/II相臨床試験	海外第III相臨床試験	
試験名	JO28178試験[1]	NO25026［BRIM3］試験（追加解析時）[2]	
投与群	ゼルボラフ	ゼルボラフ	ダカルバジン※2
安全性評価対象例数	11	337	287
全Grade	2（18.2%）	81（24.0%）	11（3.8%）
Grade 3	0（0.0%）	5（1.5%）	0（0.0%）
Grade 4	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
Grade 5	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）

※1 有害事象のGradeは国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。
※2 ダカルバジン群は、ゼルボラフにクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

1）承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
2）承認時参考資料：海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

対処方法

ゼルボラフの投与開始前及び投与期間中は、ブドウ膜炎の初期症状（霧視、飛蚊症、羞明感、視力低下、眼痛、充血等）、網膜静脈閉塞の初期症状（急激な視力低下、視野障害、ものが歪んで見える等）がないか確認してください。
眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。

発現時期

●海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）（追加解析時）[2]における眼障害（ブドウ膜炎等）発現までの期間（ゼルボラフ群）

	平均値	中央値
初回発現までの期間（81例）	14.37週	11.71週（範囲：0.14～63.48週）
初回発現から再発現までの期間（30例）	13.35週	7.57週（範囲：0.14～51.57週）

2）承認時参考資料：海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

10. 骨髄抑制

臨床試験において、貧血、好中球減少、血小板減少、リンパ球減少等の骨髄抑制の可能性が考えられる事象の発現が認められています。

事　　象

貧血、好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症、白血球減少症 等

発現状況

国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）において、骨髄抑制は11例中2例（18.2%）に発現しました。
海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）において、ゼルボラフ群337例中58例（17.2%）、ダカルバジン群287例中66例（23.0%）に骨髄抑制が発現しました。ゼルボラフ群で多く認められた骨髄抑制は貧血、好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症でした。

● 臨床試験における骨髄抑制の発現状況（有害事象※1）

	国内第I/II相臨床試験	海外第III相臨床試験	
試験名	JO28178試験[1]	NO25026［BRIM3］試験（追加解析時）[2]	
投与群	ゼルボラフ	ゼルボラフ	ダカルバジン※2
安全性評価対象例数	11	337	287
全Grade	2（18.2%）	58（17.2%）	66（23.0%）
Grade 3	1（9.1%）	10（3.0%）	39（13.6%）
Grade 4	0（0.0%）	1（0.3%）	15（5.2%）
Grade 5	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）

※1 有害事象のGradeは国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。
※2 ダカルバジン群は、ゼルボラフにクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

1）承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
2）承認時参考資料：海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

対処方法

異常が認められた場合は、ゼルボラフの減量、休薬、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。P.6参照

11. その他の副作用

1）関節痛、疲労

臨床試験において、ゼルボラフの用量制限毒性として関節痛、疲労の発現が認められています。

事　　象

関節痛：関節痛
疲　労：無力症、倦怠感、疲労 等

発現状況

国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）及び海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）における関節痛、疲労の発現状況は下表のとおりでした。

●臨床試験における関節痛、疲労の発現状況（有害事象※1）

		国内第I/II相臨床試験	海外第III相臨床試験	
試験名		JO28178試験[1]	NO25026［BRIM3］試験（追加解析時）[2]	
投与群		ゼルボラフ	ゼルボラフ	ダカルバジン※2
安全性評価対象例数		11	337	287
関節痛	全Grade	10（90.9%）	190（56.4%）	11（3.8%）
	Grade 3以上	0（0.0%）	20（5.9%）	3（1.0%）
疲労	全Grade	6（54.5%）	196（58.2%）	128（44.6%）
	Grade 3以上	0（0.0%）	12（3.6%）	7（2.4%）

※1 有害事象のGradeは国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。
※2 ダカルバジン群は、ゼルボラフにクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

1）承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
2）承認時参考資料：海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

対処方法

異常が認められた場合は、症状に応じてゼルボラフの減量、休薬、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。P.6参照

発現時期

●海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）（追加解析時）[2]における関節痛の発現までの期間（ゼルボラフ群）

	平均値	中央値
初回発現までの期間（190例）	5.35週	2.50週（範囲：0.14～46.14週）
初回発現から再発現までの期間（91例）	11.16週	6.86週（範囲：0.14～58.57週）

2）承認時参考資料：海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

●海外第III相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）（主要解析）[3]における疲労の初回発現までの期間（ゼルボラフ群）

	平均値	中央値
疲労（137例）	5.00週	3.14週（範囲：0.14～22.29週）

3）Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011; 364; 2507-2516（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。）

2）顔面神経麻痺

海外臨床試験において、顔面神経麻痺の発現が認められています。

事　　象

顔面麻痺、眼球運動顔面麻痺、第7脳神経麻痺 等

発現状況

海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）において、顔面神経麻痺は、第7脳神経麻痺がゼルボラフ群337例中1例（0.3%）に発現し、ダカルバジン群において発現は認められませんでした。
海外第Ⅱ相臨床試験（NP22657［BRIM2］試験）[8]において、顔面神経麻痺は2.3%（3/132例）認められ、Grade2が1.5%（2/132例）、Grade3が0.8%（1/132例）でした。
海外の製造販売後安全性情報として重篤な顔面神経麻痺が報告されており、ステロイド治療を要する症例も報告されています。

8）承認時評価資料：海外第Ⅱ相臨床試験（NP22657［BRIM2］試験）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

● 臨床試験における顔面神経麻痺の発現状況（有害事象※1）

	国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	海外第Ⅲ相臨床試験	
試験名	JO28178試験[1]	NO25026［BRIM3］試験（追加解析時）[2]	
投与群	ゼルボラフ	ゼルボラフ	ダカルバジン※2
安全性評価対象例数	11	337	287
全Grade	0（0.0%）	1（0.3%）	0（0.0%）
Grade 3	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
Grade 4	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
Grade 5	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）

※1 有害事象のGradeは国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。
※2 ダカルバジン群は、ゼルボラフにクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

1）承認時評価資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
2）承認時参考資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

対処方法

異常が認められた場合は、症状に応じてゼルボラフの減量、休薬、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。P.6参照

3）*RAS*遺伝子変異を有する悪性腫瘍の進行 Q&A 10

*RAS*遺伝子変異を有する慢性骨髄単球性白血病の進行が報告されており、ゼルボラフが*RAS*遺伝子変異を有する悪性腫瘍を進行させる可能性があります。

- *RAS*遺伝子変異を有する悪性腫瘍の併発又は既往歴があることが判明している患者にゼルボラフを投与する場合は、ベネフィットとリスクを十分に検討してください。
- ゼルボラフの投与期間中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

事　　象

*RAS*遺伝子変異（*NRAS*、*HRAS*、又は*KRAS*遺伝子突然変異）を有する悪性腫瘍
※ただし、皮膚有棘細胞癌、ケラトアカントーマ、ボーエン病、悪性黒色腫は除く

注意を要する副作用とその対策

発現状況

海外における承認取得後において*RAS*遺伝子変異を有する血液悪性腫瘍の進行が報告されています。

参考

海外での製造販売後において、潜在的に慢性骨髄単球性白血病（CMML）を発症していたと考えられるBRAF V600E変異を有する76歳の悪性黒色腫患者で、ゼルボラフによる治療開始後すぐにCMMLの進行が促進し（末梢血白血球数と単球数の増加）、ゼルボラフの投与中止によって改善した例が報告されています。この白血球細胞で*RAS*遺伝子変異が同定され、ゼルボラフは細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）を逆に活性化し、それにより白血球細胞の増殖を引き起こす可能性が示唆されています[9]。

9）Callahan MK, et al. N Engl J Med 2012; 367; 2316-2321（COI：なし）

4）放射線毒性の増強（放射線照射リコール反応、放射線増感作用）

放射線照射の併用又はゼルボラフ投与前後の放射線照射により放射線毒性の増強（放射線照射リコール反応、放射線増感作用）が認められています。

- **ゼルボラフの投与中及び投与前後に連続して放射線照射を行う場合は、ベネフィットとリスクを十分に検討してください。**
- **放射線照射の併用又はゼルボラフ投与前後に放射線照射を行う場合は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。**

事　　象

放射線損傷：放射線性皮膚炎、放射線性食道炎、放射線性直腸炎、放射線肝炎 等
リコール現象：放射線照射リコール反応（皮膚科的）、放射線照射リコール症候群
下気道放射線障害：放射線性肺臓炎 等

発現状況

海外の製造販売後安全性情報としてゼルボラフによる放射線毒性の増強※が認められており、放射線照射リコール反応、放射線増感作用の発現が報告され、死亡例も認められています。これらの患者の多くは寡分割照射療法において、1日当たり2Gy以上の放射線治療を受けていました。

※ ゼルボラフによる放射線毒性の増強は、以下の定義に当てはまる事象としました。Q&A 14
- 放射線照射リコール反応：放射線治療終了から7日間以上経過後のゼルボラフ投与により惹起される放射線照射部位に限定した急性炎症反応。
- 放射線増感作用：放射線治療終了から7日未満のゼルボラフ投与又はゼルボラフと放射線照射の併用による放射線毒性の増強。放射線照射が単独で行われる場合に比べ、毒性の性質の悪化や重症度の上昇が認められた事象。

●臨床試験における放射線毒性※の発現状況（有害事象）

海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）において放射線療法を受けた患者はゼルボラフ群96例、ダカルバジン群40例でした。そのうち放射線関連有害事象を発現した患者は、ゼルボラフ群5.2%（5/96例）であり、その内訳は「放射線皮膚損傷」4例、「放射線性食道炎」1例でした。ダカルバジン群においては、放射線療法を受けた患者のうち放射線関連有害事象を発現した患者は0%（0/40例）でした（2014年6月時点）。

海外製造販売後の安全性確認試験（MO25515試験）において、放射線療法を受けた患者は200例であり、そのうち放射線関連有害事象を発現した患者は6%（12/200例）でした。内訳は、「放射線皮膚損傷」9例、「放射線壊死」1例、「放射線損傷」1例、「放射線粘膜炎」1例でした（2014年7月時点）。

※ 臨床試験における発現状況については、本ページの「事象」の項に示している事象名を集計対象とした発現状況であり、ゼルボラフによる放射線毒性の増強として定義している「放射線照射リコール反応」又は「放射線増感作用」に該当するかどうかの確認は行っていません。

5) デュプイトラン拘縮※1

海外臨床試験において、デュプイトラン拘縮の発現が認められています。

事　　象

デュプイトラン拘縮

発現状況

海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026〔BRIM3〕試験）において、デュプイトラン拘縮はゼルボラフ群420例※2,3中4例※4（0.95%）に発現し、ダカルバジン群においては発現が認められませんでした。また、海外製造販売後に実施されている安全性の確認を目的とした臨床試験（MO25515試験）においても発現が認められています。症例の大多数は、軽度又は中等度でしたが、重度で日常生活に支障をきたす症例も報告されています。

※1 デュプイトラン拘縮は、成人の手掌にみられる表在性線維腫症で、手掌腱膜が肥厚・収縮し、皮下の硬結、手指の屈曲拘縮、伸展障害をきたす疾患です。症状は両側性で薬指や小指によくみられます。
※2 2016年9月30日時点
※3 ダカルバジン群からゼルボラフ群へクロスオーバーした84例を含んでいます。
※4 4例中1例はダカルバジン群からゼルボラフ群へクロスオーバーした後に発現が認められています。

対処方法

異常が認められた場合は、ゼルボラフの減量、休薬、投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

臨床成績

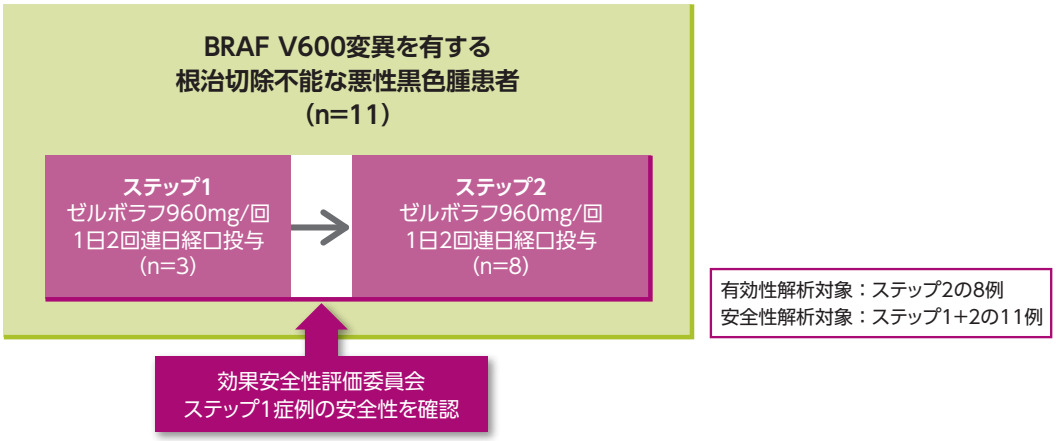
1. 国内第I/II相試験：JO28178試験[1)]

1)承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験(JO28178)(COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。)

目　的　BRAF V600変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、ゼルボラフの有効性、安全性及び薬物動態を検討しました。

対　象　BRAF V600変異を有する[注)]根治切除不能な悪性黒色腫患者(化学療法歴の有無は問わず)11例
(ステップ1：3例、ステップ2：8例)

試験方法　ステップ1で初期安全性、ステップ2では有効性、安全性及び忍容性を検討しました。



注)コンパニオン診断薬として製造販売承認されているコバス® BRAF V600変異検出キットを用いて検査された。

評価項目　[ステップ1]　主要評価項目：初期安全性
副次的評価項目：腫瘍縮小効果、安全性、薬物動態、用量強度
[ステップ2]　主要評価項目：奏効率(独立評価委員会判定)
副次的評価項目：奏効期間(独立評価委員会判定)、
病勢コントロール率(独立評価委員会判定)、
無増悪生存期間(独立評価委員会判定)、全生存期間、安全性など

解析計画　初期安全性の確認のため、ステップ1終了時点で中間集計を実施した。奏効率(独立評価委員会判定)の最終解析は、ステップ2に最後に登録された患者の病変の評価(サイクル4開始前)が終了した後に実施した。

患者背景

		ステップ1(n=3)	ステップ2(n=8)	合計(n=11)
年齢中央値、歳(範囲)		51.0(38～68)	45.0(23～62)	49.0(23～68)
性別	男性	2(66.7%)	1(12.5%)	3(27.3%)
	女性	1(33.3%)	7(87.5%)	8(72.7%)
ECOG PS	0	3(100.0%)	6(75.0%)	9(81.8%)
	1	−	2(25.0%)	2(18.2%)
血清LDH	基準値内	3(100.0%)	5(62.5%)	8(72.7%)
	高値	−	3(37.5%)	3(27.3%)
病型	表在拡大型	1(33.3%)	2(25.0%)	3(27.3%)
	結節型	−	1(12.5%)	1(9.1%)
	悪性黒子型	−	1(12.5%)	1(9.1%)
	末端黒子型	1(33.3%)	1(12.5%)	2(18.2%)
	その他	1(33.3%)	3(37.5%)	4(36.4%)

有効性

ステップ2の8例における有効性評価の成績を以下に示します。
独立評価委員会判定による奏効例数は6/8例でした。

解析対象例数		ゼルボラフ(n=8)
主要評価項目		
奏効例数※1		6例
最良総合効果※2	CR	0例
	PR	6例
	SD	1例
	NE	1例
副次的評価項目		
奏効期間(独立評価委員会判定)、日(95%CI)		59.0(56.0～未到達)
無増悪生存期間(独立評価委員会判定)、日(95%CI)		未到達(84.0～未到達)
全生存期間、日(95%CI)		未到達(116.0～未到達)

※1 RECIST ver.1.1ガイドラインによる判定(CR+PR)
※2 RECIST ver.1.1ガイドラインによる判定

安全性

ステップ1のサイクル1終了後、初期安全性(主要評価項目、初期安全性解析対象集団)が効果安全性評価委員会によって評価され、評価基準に該当したと判断されました。その後のステップ2において安全性(副次的評価項目、安全性解析対象集団)が評価され、安全性評価対象例11例中11例(100.0%)に因果関係が否定できない有害事象が発現しました。主な事象は、関節痛10例(90.9%)、筋肉痛7例(63.6%)、脱毛症7例(63.6%)、発疹5例(45.5%)、斑状丘疹状皮疹5例(45.5%)でした。Grade 3以上の有害事象は3例に5件が発現しました。発現した事象は、肝障害、好中球数減少、多形紅斑、白血球数減少、斑状丘疹状皮疹で、いずれもゼルボラフ投与と関連ありと判断されました。重篤な有害事象は肝機能異常1例であり、発現した事象は副作用でした。本試験において、有害事象による死亡例及び投与中止例は認められませんでした。

発現率10%以上の有害事象及び副作用発現状況

	ゼルボラフ(n=11)	
	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
全体	11(100.0%)	11(100.0%)
関節痛	10(90.9%)	10(90.9%)
筋肉痛	7(63.6%)	7(63.6%)
脱毛症	7(63.6%)	7(63.6%)
発疹	5(45.5%)	5(45.5%)
斑状丘疹状皮疹	5(45.5%)	5(45.5%)
食欲減退	4(36.4%)	4(36.4%)
疲労	4(36.4%)	4(36.4%)
肝障害	3(27.3%)	3(27.3%)
倦怠感	3(27.3%)	3(27.3%)
光線過敏性反応	3(27.3%)	3(27.3%)
口腔咽頭痛	3(27.3%)	2(18.2%)
紅斑	3(27.3%)	3(27.3%)
頭痛	3(27.3%)	3(27.3%)

	ゼルボラフ(n=11)	
	因果関係を問わない	因果関係が否定できない
発熱	3(27.3%)	3(27.3%)
鼻咽頭炎	3(27.3%)	1(9.1%)
稗粒腫	3(27.3%)	3(27.3%)
不眠症	3(27.3%)	3(27.3%)
味覚異常	3(27.3%)	3(27.3%)
悪心	2(18.2%)	2(18.2%)
過角化	2(18.2%)	2(18.2%)
紫斑	2(18.2%)	1(9.1%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2(18.2%)	2(18.2%)
掌蹠角皮症	2(18.2%)	2(18.2%)
心電図QT延長	2(18.2%)	2(18.2%)
皮膚乳頭腫	2(18.2%)	2(18.2%)
末梢性浮腫	2(18.2%)	2(18.2%)
嘔吐	2(18.2%)	2(18.2%)

MedDRA/J ver.15.1を用いて集計

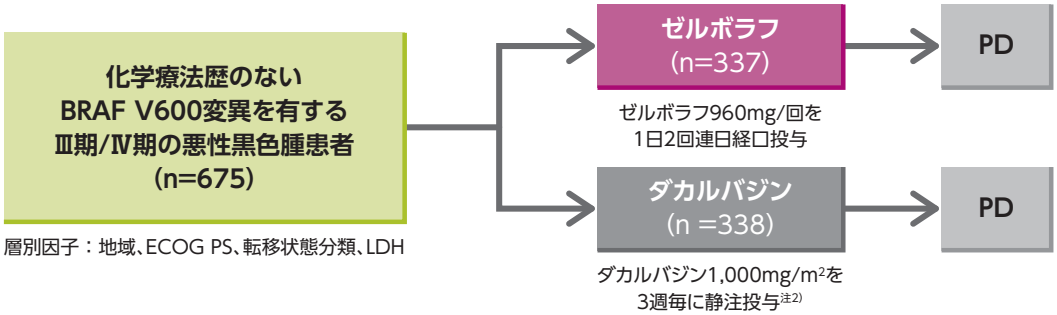
2. 海外第Ⅲ相ランダム化非盲検試験：NO25026試験（BRIM3試験）（海外データ）[2,3]

2）承認時参考資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
3）Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

目　的　化学療法歴のないBRAF V600変異を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者を対象に、ダカルバジンとゼルボラフの有効性及び安全性を比較検討しました。

対　象　化学療法歴のないBRAF V600変異を有する[注1)]根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者675例（有効性解析対象集団：675例、安全性解析対象集団：624例）

試験方法



注1）コンパニオン診断薬として製造販売承認されているコバス® BRAF V600変異検出キットを用いて検査された。
注2）本邦におけるダカルバジンの悪性黒色腫に対する用法及び用量は、「通常成人では、ダカルバジンとして1日量100～200mgを5日間連日静脈内投与し、以後約4週間休薬する。これを1コースとし繰り返し投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。［ダカルバジン電子化された添付文書2023年8月改訂（第1版）］

評価項目　主要評価項目：無増悪生存期間、全生存期間（検証的な解析項目）
副次的評価項目：奏効率、奏効期間、奏効までの期間、安全性など

解析計画　有効性の解析はITT集団を対象に行われ、全生存期間はデータカットオフの15日前までにランダム化された集団、無増悪生存期間はデータカットオフの9週間前までにランダム化された集団、奏効率はデータカットオフの14週間前までにランダム化された集団を対象とした。
全生存期間の中間解析を死亡例が98例（必要イベント数の50%）発生した時点で実施し、併せて無増悪生存期間の最終解析を行うこととした。試験全体の第1種の過誤確率を5%に保つために、全生存期間及び無増悪生存期間の有意水準をそれぞれ両側4.5%及び両側0.5%に設定した。中間解析時の有意水準の設定には、Lan-DeMets法を利用したPocock型のα消費関数を用い、両側2.8%に設定した。全生存期間及び無増悪生存期間の中央値はKaplan-Meier法で推定し、両群の比較には非層別Log-rank検定を用いた。奏効率の検定は階層的に行い、主要評価項目である全生存期間又は無増悪生存期間のいずれかで群間に統計学的な有意差があった場合に、有意水準を両側5%として検定を実施することとした。奏効率及びClopper-Pearson法による95%CIを算出し、Schouten χ^2検定により群間の差を検定した。

患者背景（ITT）

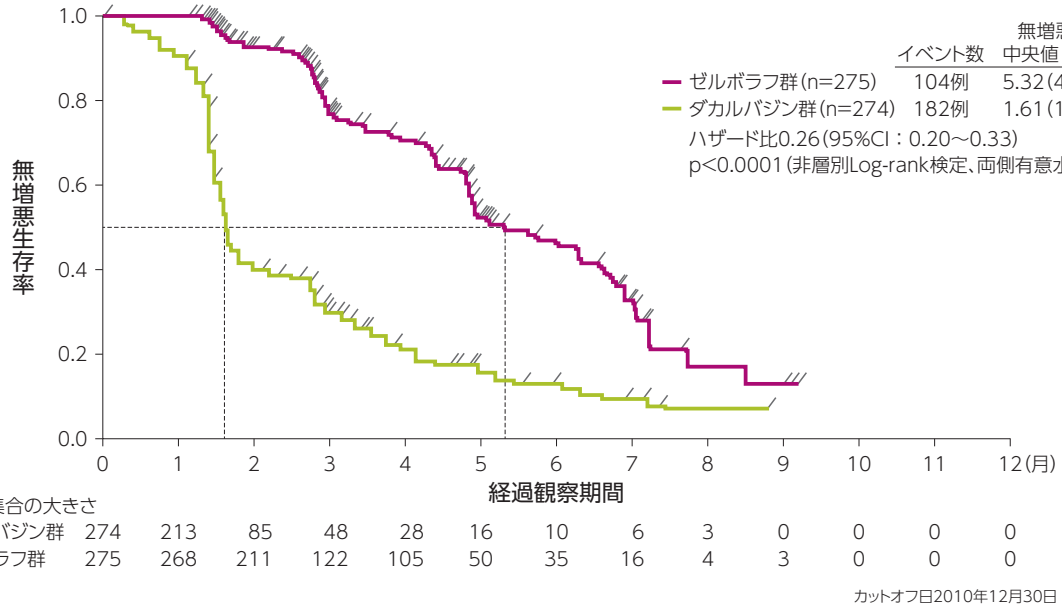
		ゼルボラフ群（n=337）	ダカルバジン群（n=338）
年齢中央値、歳（範囲）		56.0（21～86）	52.5（17～86）
性別	男性	200（59%）	181（54%）
	女性	137（41%）	157（46%）
ECOG PS	0	229（68%）	230（68%）
	1	108（32%）	108（32%）
転移状態分類	Ⅳ期：M1a	34（10%）	40（12%）
	Ⅳ期：M1b	62（18%）	65（19%）
	Ⅳ期：M1c	221（66%）	220（65%）
	切除不能Ⅲ期	20（6%）	13（4%）

		ゼルボラフ群（n=337）	ダカルバジン群（n=338）
血清LDH	基準値内	195（58%）	196（58%）
	高値	142（42%）	142（42%）
病型	表在拡大型	104（31%）	109（32%）
	結節型	78（23%）	78（23%）
	悪性黒子型	1（<1%）	5（1%）
	末端黒子型	1（<1%）	3（<1%）
	その他	153（45%）	143（42%）

無増悪生存期間、全生存期間（主要評価項目、検証的な解析項目、ITT）

無増悪生存期間中央値は、ゼルボラフ群5.32ヵ月、ダカルバジン群1.61ヵ月であり、ゼルボラフ群のダカルバジン群に対する優越性が検証されました（ハザード比0.26［95%CI:0.20～0.33］、p<0.0001、非層別Log-rank検定、両側有意水準:0.005）。
全生存期間中央値は、ゼルボラフ群9.23ヵ月、ダカルバジン群7.75ヵ月であり、ゼルボラフ群のダカルバジン群に対する優越性が検証されました（ハザード比0.37［95%CI：0.26～0.55］、p<0.0001、非層別Log-rank検定、両側有意水準：0.028）。

無増悪生存期間

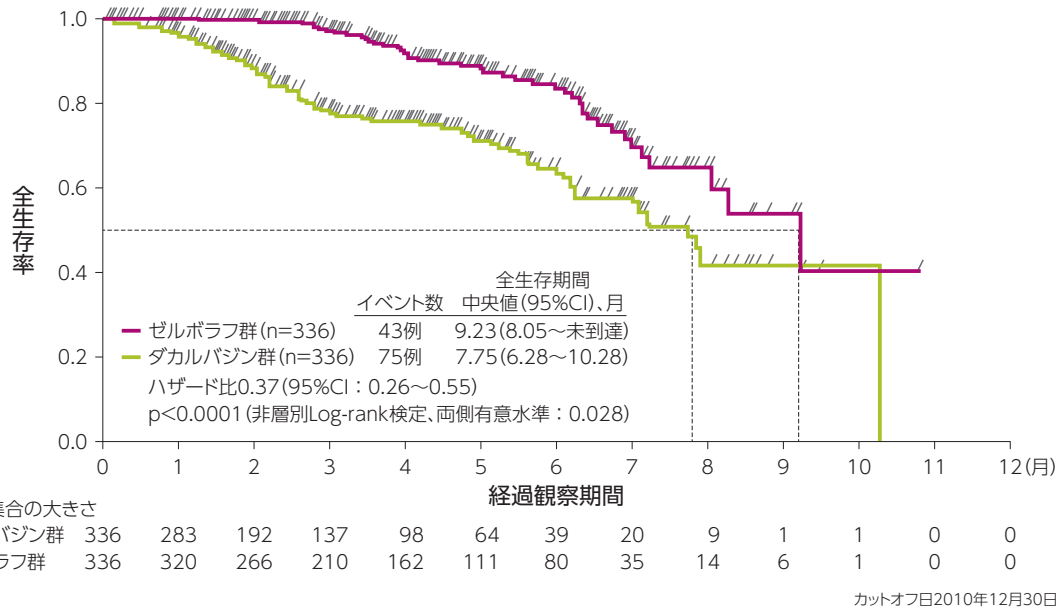


リスク集合の大きさ

ダカルバジン群	274	213	85	48	28	16	10	6	3	0	0	0
ゼルボラフ群	275	268	211	122	105	50	35	16	4	3	0	0

カットオフ日2010年12月30日

全生存期間



リスク集合の大きさ

ダカルバジン群	336	283	192	137	98	64	39	20	9	1	1	0	0
ゼルボラフ群	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6	1	0	0

カットオフ日2010年12月30日

奏効率、奏効期間、奏効までの期間（副次的評価項目、ITT）

		ゼルボラフ群（n=219）	ダカルバジン群（n=220）
奏効率	奏効例数	106	12
	奏効率（95%CI）	48.4%（41.6～55.2）	5.5%（2.8～9.3）
	群間差（95%CI）、p値	42.95（35.4～50.5）、p<0.0001（Schouten χ^2検定）	
	CR、n（%）	2（0.9%）	0（0.0%）
	PR、n（%）	104（47.5%）	12（5.5%）
奏効期間*中央値（95%CI）		5.49ヵ月（3.98～5.72）	未到達（4.60～未到達）
奏効までの期間*（範囲）		1.45ヵ月（1.0～5.5）	2.72ヵ月（1.6～5.8）

*奏効が認められた患者を対象に解析

カットオフ日2010年12月30日

臨床成績

安全性（副次的評価項目、安全性解析対象集団）

ゼルボラフ群では安全性評価対象例337例中335例（99.4%）、ダカルバジン群では287例中264例（92.0%）に有害事象が認められました。

ゼルボラフ群又はダカルバジン群のいずれかの群で発現率が10%以上の有害事象のうち、ゼルボラフ群で発現率が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、皮膚有棘細胞癌、発疹、ケラトアカントーマ、光線過敏性反応、関節痛及び斑状丘疹状皮疹でした。重篤な有害事象は、ゼルボラフ群158例（46.9%）、ダカルバジン群53例（18.5%）でした。更に、ダカルバジン群に比べてゼルボラフ群で1%以上発現率が高かった重篤な有害事象は、皮膚有棘細胞癌（ゼルボラフ群：65/337例[19.3%]、ダカルバジン群：2/287例[0.7%]、以下、同様）、ケラトアカントーマ（37/337例[11.0%]、2/287例[0.7%]）、悪性黒色腫（6/337例[1.8%]、0例）、基底細胞癌（5/337例[1.5%]、1/287例[0.3%]）及び発疹（4/337例[1.2%]、0例）でした。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象による死亡は、ゼルボラフ群の不明1例、ダカルバジン群のショック1例でした。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、ゼルボラフ群24例（7.1%）、ダカルバジン群6例（2.1%）でした。このうち、2例以上に認められ、治験薬との因果関係が否定できない事象は、ゼルボラフ群では関節痛3例、嚥下障害、血中ビリルビン増加及び発疹各2例、ダカルバジン群では認められませんでした。

全Grade15%以上、Grade 3以上で2%以上の有害事象発現状況

	ゼルボラフ群（n=337）		ダカルバジン群（n=287）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全体	335（99.4%）	223（66.2%）	264（92.0%）	103（35.9%）
悪心	128（38.0%）	7（2.1%）	129（44.9%）	5（1.7%）
疲労	156（46.3%）	10（3.0%）	100（34.8%）	6（2.1%）
関節痛	190（56.4%）	20（5.9%）	11（3.8%）	3（1.0%）
脱毛症	162（48.1%）	–	7（2.4%）	–
下痢	120（35.6%）	5（1.5%）	36（12.5%）	1（0.3%）
嘔吐	72（21.4%）	7（2.1%）	79（27.5%）	3（1.0%）
光線過敏性反応	133（39.5%）	13（3.9%）	13（4.5%）	–
発疹	139（41.2%）	30（8.9%）	6（2.1%）	–
頭痛	112（33.2%）	5（1.5%）	29（10.1%）	–
便秘	48（14.2%）	3（0.9%）	72（25.1%）	–
発熱	71（21.1%）	2（0.6%）	28（9.8%）	2（0.7%）
皮膚乳頭腫	97（28.8%）	2（0.6%）	1（0.3%）	–
過角化	96（28.5%）	5（1.5%）	1（0.3%）	–
食欲減退	73（21.7%）	2（0.6%）	24（8.4%）	1（0.3%）
四肢痛	72（21.4%）	3（0.9%）	19（6.6%）	5（1.7%）
瘙痒症	85（25.2%）	5（1.5%）	5（1.7%）	–
末梢性浮腫	68（20.2%）	3（0.9%）	15（5.2%）	–
皮膚乾燥	78（23.1%）	–	2（0.7%）	–
皮膚有棘細胞癌	65（19.3%）	65（19.3%）	2（0.7%）	2（0.7%）
味覚異常	52（15.4%）	–	11（3.8%）	–
呼吸困難	36（10.7%）	5（1.5%）	26（9.1%）	8（2.8%）
紅斑	56（16.6%）	–	6（2.1%）	–
サンバーン	54（16.0%）	1（0.3%）	–	–
腹痛	34（10.1%）	7（2.1%）	14（4.9%）	2（0.7%）
ケラトアカントーマ	37（11.0%）	34（10.1%）	2（0.7%）	2（0.7%）
好中球減少症	2（0.6%）	1（0.3%）	34（11.8%）	26（9.1%）
斑状丘疹状皮疹	34（10.1%）	9（2.7%）	1（0.3%）	–
血中アルカリホスファターゼ増加	32（9.5%）	11（3.3%）	–	–
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	23（6.8%）	14（4.2%）	4（1.4%）	–
血小板減少症	5（1.5%）	2（0.6%）	20（7.0%）	9（3.1%）
好中球数減少	2（0.6%）	–	12（4.2%）	10（3.5%）
基底細胞癌	9（2.7%）	9（2.7%）	2（0.7%）	1（0.3%）

MedDRA/J ver.15.1、NCI-CTCAE ver.4を用いて集計

3. 副作用発現状況

<国内臨床試験成績>

国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）[1)]の安全性評価対象症例11例のうち、11例に副作用発現が認められました。副作用発現状況は以下のとおりです（承認時）。

1）承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）

項目	副作用等の種類別発現例数、n（%）（n=11）	
	全Grade	Grade 3以上
全体	**11（100.0）**	**3（27.3）**
皮膚および皮下組織障害	**11（100.0）**	**2（18.2）**
脱毛症	7（63.6）	−
光線過敏性反応	3（27.3）	−
発疹	5（45.5）	−
過角化	2（18.2）	−
斑状丘疹状皮疹	5（45.5）	1（9.1）
紅斑	3（27.3）	−
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2（18.2）	−
皮膚剥脱	1（9.1）	−
稗粒腫	3（27.3）	−
掌蹠角皮症	2（18.2）	−
皮下結節	1（9.1）	−
多形紅斑	1（9.1）	1（9.1）
爪の障害	1（9.1）	−
紫斑	1（9.1）	−
筋骨格系および結合組織障害	**10（90.9）**	**−**
関節痛	10（90.9）	−
筋肉痛	7（63.6）	−
軟部組織障害	1（9.1）	−
一般・全身障害および投与部位の状態	**7（63.6）**	**−**
疲労	4（36.4）	−
末梢性浮腫	2（18.2）	−
発熱	3（27.3）	−
倦怠感	3（27.3）	−
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）	**2（18.2）**	**−**
皮膚乳頭腫	2（18.2）	−
胃腸障害	**5（45.5）**	**−**
悪心	2（18.2）	−
下痢	1（9.1）	−
嘔吐	2（18.2）	−
腹痛	1（9.1）	−
口内炎	1（9.1）	−
耳下腺腫大	1（9.1）	−
神経系障害	**5（45.5）**	**−**
頭痛	3（27.3）	−
味覚異常	3（27.3）	−
不全片麻痺	1（9.1）	−
筋痙直	1（9.1）	−
臨床検査	**3（27.3）**	**1（9.1）**
血中ビリルビン増加	1（9.1）	−
血中クレアチニン増加	1（9.1）	−
心電図QT延長	2（18.2）	−
白血球数減少	1（9.1）	1（9.1）
好中球数減少	1（9.1）	1（9.1）

項目	副作用等の種類別発現例数、n（%）（n=11）	
	全Grade	Grade 3以上
代謝および栄養障害	**4（36.4）**	**−**
食欲減退	4（36.4）	−
眼障害	**1（9.1）**	**−**
眼乾燥	1（9.1）	−
感染症および寄生虫症	**2（18.2）**	**−**
鼻咽頭炎	1（9.1）	−
蜂巣炎	1（9.1）	−
インフルエンザ	1（9.1）	−
血液およびリンパ系障害	**1（9.1）**	**−**
貧血	1（9.1）	−
血管障害	**1（9.1）**	**−**
ほてり	1（9.1）	−
リンパ浮腫	1（9.1）	−
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2（18.2）**	**−**
口腔咽頭痛	2（18.2）	−
精神障害	**3（27.3）**	**−**
不眠症	3（27.3）	−
腎および尿路障害	**1（9.1）**	**−**
腎機能障害	1（9.1）	−
肝胆道系障害	**4（36.4）**	**1（9.1）**
肝障害	3（27.3）	1（9.1）
肝機能異常	1（9.1）	−
耳および迷路障害	**1（9.1）**	**−**
聴覚障害	1（9.1）	−

MedDRA/J ver.15.1、NCI-CTCAE ver.4.03を用いて集計

<海外臨床試験成績>

海外第Ⅱ相臨床試験(NP22657[BRIM2]試験)[8]の安全性評価対象症例132例のうち、130例に副作用発現が認められました。また、海外第Ⅲ相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)[2]の安全性評価対象症例337例のうち、329例に副作用発現が認められました。副作用発現状況は以下のとおりです(承認時)。

2)承認時参考資料:海外第Ⅲ相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)追加解析時(安全性)(カットオフ日:2012年2月1日)
(COI:本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。)
8)承認時評価資料:海外第Ⅱ相臨床試験(NP22657[BRIM2]試験)
(COI:本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。)

項目	副作用等の種類別発現例数、n(%)			
	NP22657試験(BRIM2試験)(n=132)		NO25026試験(BRIM3試験)ゼルボラフ群(n=337)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全体	**130(98.5)**	**80(60.6)**	**329(97.6)**	**187(55.5)**
皮膚および皮下組織障害	**124(93.9)**	**27(20.5)**	**320(95.0)**	**66(19.6)**
脱毛症	44(33.3)	−	153(45.4)	−
光線過敏性反応	64(48.5)	4(3.0)	132(39.2)	13(3.9)
発疹	68(51.5)	9(6.8)	126(37.4)	27(8.0)
過角化	34(25.8)	−	88(26.1)	5(1.5)
瘙痒症	36(27.3)	3(2.3)	74(22.0)	4(1.2)
皮膚乾燥	20(15.2)	−	66(19.6)	−
サンバーン	18(13.6)	−	46(13.6)	1(0.3)
斑状丘疹状皮疹	27(20.5)	8(6.1)	34(10.1)	9(2.7)
日光性角化症	21(15.9)	−	36(10.7)	−
紅斑	8(6.1)	−	45(13.4)	−
手掌・足底発赤知覚不全症候群	11(8.3)	2(1.5)	29(8.6)	2(0.6)
毛孔性角化症	12(9.1)	−	29(8.6)	−
皮膚病変	8(6.1)	−	26(7.7)	−
ざ瘡様皮膚炎	8(6.1)	−	17(5.0)	−
丘疹	13(9.8)	−	10(3.0)	−
皮膚剥脱	7(5.3)	−	15(4.5)	−
ざ瘡	7(5.3)	−	12(3.6)	1(0.3)
丘疹性皮疹	2(1.5)	−	13(3.9)	1(0.3)
稗粒腫	2(1.5)	−	10(3.0)	−
紅斑性皮疹	4(3.0)	1(0.8)	9(2.7)	2(0.6)
皮膚嚢腫	2(1.5)	−	11(3.3)	−
皮膚炎	4(3.0)	−	7(2.1)	−
全身性皮疹	2(1.5)	1(0.8)	8(2.4)	3(0.9)
瘙痒性皮疹	6(4.5)	−	3(0.9)	−
結節性紅斑	2(1.5)	−	7(2.1)	1(0.3)
皮膚腫瘤	5(3.8)	−	4(1.2)	1(0.3)
斑状皮疹	3(2.3)	−	5(1.5)	−
毛質異常	−	−	7(2.1)	−
色素沈着障害	−	−	7(2.1)	−
皮膚肥厚	−	−	7(2.1)	−
蕁麻疹	−	−	7(2.1)	−
湿疹	1(0.8)	−	5(1.5)	−
掌蹠角皮症	−	−	5(1.5)	−
皮膚疼痛	2(1.5)	−	3(0.9)	1(0.3)
毛髪成長異常	−	−	5(1.5)	−
寝汗	1(0.8)	−	4(1.2)	−
皮膚変色	1(0.8)	−	4(1.2)	−
日光皮膚炎	−	−	5(1.5)	−
アレルギー性皮膚炎	−	−	4(1.2)	−
多汗症	−	−	4(1.2)	−
苔癬様角化症	1(0.8)	−	3(0.9)	−
皮膚潰瘍	2(1.5)	−	2(0.6)	−
皮下結節	2(1.5)	−	1(0.3)	1(0.3)
剥脱性発疹	2(1.5)	1(0.8)	1(0.3)	1(0.3)
棘融解	1(0.8)	−	2(0.6)	−
休止期脱毛	−	−	3(0.9)	−
毛髪変色	1(0.8)	−	2(0.6)	−
毛孔性皮疹	1(0.8)	−	2(0.6)	−
皮膚色素過剰	2(1.5)	−	1(0.3)	−

項目	副作用等の種類別発現例数、n(%)			
	NP22657試験(BRIM2試験)(n=132)		NO25026試験(BRIM3試験)ゼルボラフ群(n=337)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
皮膚硬結	3(2.3)	−	−	−
皮膚刺激	−	−	3(0.9)	−
皮膚毒性	−	−	3(0.9)	−
顔面腫脹	−	−	3(0.9)	−
光線性皮膚症	−	−	2(0.6)	1(0.3)
小水疱性皮疹	1(0.8)	1(0.8)	1(0.3)	−
一過性棘融解性皮膚症	−	−	2(0.6)	1(0.3)
嚢胞性ざ瘡	−	−	2(0.6)	−
水疱	−	−	2(0.6)	−
水疱性皮膚炎	1(0.8)	−	1(0.3)	−
剥脱性皮膚炎	−	−	2(0.6)	−
発汗障害	−	−	2(0.6)	−
汗腺炎	1(0.8)	−	1(0.3)	−
貧毛症	1(0.8)	−	1(0.3)	−
間擦疹	−	−	2(0.6)	−
斑	2(1.5)	−	−	−
睫毛眉毛脱落症	1(0.8)	−	1(0.3)	−
爪変色	−	−	2(0.6)	−
爪線状隆起	−	−	2(0.6)	−
結節性脈管炎	1(0.8)	−	1(0.3)	−
脂肪織炎	1(0.8)	−	1(0.3)	−
不全角化	1(0.8)	−	1(0.3)	−
全身性瘙痒症	−	−	2(0.6)	−
脂漏性皮膚炎	−	−	2(0.6)	−
皮膚線維症	1(0.8)	−	1(0.3)	−
皮膚亀裂	1(0.8)	−	1(0.3)	−
尋常性白斑	1(0.8)	−	1(0.3)	−
スティーブンス・ジョンソン症候群	−	−	1(0.3)	1(0.3)
中毒性皮疹	−	−	1(0.3)	1(0.3)
表皮肥厚	−	−	1(0.3)	−
後天性毛髪色素欠乏症	1(0.8)	−	−	−
被角血管腫	−	−	1(0.3)	−
雀卵斑	−	−	1(0.3)	−
全身紅斑	−	−	1(0.3)	−
毛髪障害	1(0.8)	−	−	−
多毛症	1(0.8)	−	−	−
内方発育毛	1(0.8)	−	−	−
白斑症	−	−	1(0.3)	−
爪床出血	1(0.8)	−	−	−
爪成長異常	−	−	1(0.3)	−
神経皮膚炎	1(0.8)	−	−	−
爪破損	1(0.8)	−	−	−
爪甲離床症	−	−	1(0.3)	−
手掌紅斑	−	−	1(0.3)	−
小葉性脂肪織炎	1(0.8)	−	−	−
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	−	−	1(0.3)	−
立毛	−	−	1(0.3)	−
炎症後色素沈着変化	−	−	1(0.3)	−
酒さ	−	−	1(0.3)	−
痂皮	−	−	1(0.3)	−
脂腺過形成	−	−	1(0.3)	−
脂漏	−	−	1(0.3)	−
中隔性脂肪組織炎	1(0.8)	−	−	−
皮膚灼熱感	−	−	1(0.3)	−
皮膚ジストロフィー	−	−	1(0.3)	−
皮膚びらん	−	−	1(0.3)	−
皮膚色素減少	1(0.8)	−	−	−
皮膚反応	−	−	1(0.3)	−
皮膚のつっぱり感	−	−	1(0.3)	−
日光黒子	1(0.8)	−	−	−

臨床成績

項目	副作用等の種類別発現例数、n(%)			
	NP22657試験(BRIM2試験)(n=132)		NO25026試験(BRIM3試験)ゼルボラフ群(n=337)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
筋骨格系および結合組織障害	**98(74.2)**	**12(9.1)**	**203(60.2)**	**29(8.6)**
関節痛	76(57.6)	8(6.1)	162(48.1)	17(5.0)
筋肉痛	27(20.5)	1(0.8)	36(10.7)	4(1.2)
四肢痛	8(6.1)	−	43(12.8)	3(0.9)
筋骨格痛	9(6.8)	−	19(5.6)	−
関節炎	12(9.1)	3(2.3)	11(3.3)	1(0.3)
関節腫脹	6(4.5)	−	12(3.6)	−
背部痛	4(3.0)	−	9(2.7)	−
筋骨格硬直	3(2.3)	−	8(2.4)	1(0.3)
骨痛	2(1.5)	−	8(2.4)	−
関節硬直	1(0.8)	−	7(2.1)	−
筋力低下	2(1.5)	1(0.8)	5(1.5)	−
筋痙縮	1(0.8)	−	4(1.2)	−
頚部痛	2(1.5)	−	3(0.9)	−
腱痛	1(0.8)	−	3(0.9)	−
デュプイトラン拘縮	1(0.8)	−	2(0.6)	1(0.3)
関節滲出液	−	−	3(0.9)	1(0.3)
滑液包炎	1(0.8)	−	2(0.6)	−
変形性関節症	−	−	3(0.9)	−
腱炎	2(1.5)	−	1(0.3)	−
筋骨格系胸痛	1(0.8)	−	1(0.3)	1(0.3)
リウマチ性障害	1(0.8)	−	1(0.3)	1(0.3)
筋骨格不快感	1(0.8)	−	1(0.3)	−
高クレアチン血症	−	−	1(0.3)	1(0.3)
運動性低下	−	−	1(0.3)	1(0.3)
指炎	−	−	1(0.3)	−
側腹部痛	1(0.8)	−	−	−
肛径部痛	1(0.8)	−	−	−
関節強直	−	−	1(0.3)	−
関節摩擦音	−	−	1(0.3)	−
関節可動域低下	−	−	1(0.3)	−
四肢不快感	−	−	1(0.3)	−
下肢腫瘤	−	−	1(0.3)	−
単関節炎	−	−	1(0.3)	−
筋緊張	−	−	1(0.3)	−
筋硬化症	−	−	1(0.3)	−
筋炎	1(0.8)	−	−	−
顎痛	1(0.8)	−	−	−
足底筋膜炎	1(0.8)	−	−	−
多発性関節炎	1(0.8)	−	−	−
重感	−	−	1(0.3)	−
滑液嚢腫	−	−	1(0.3)	−
滑膜炎	−	−	1(0.3)	−
腱鞘炎	−	−	1(0.3)	−
一般・全身障害および投与部位の状態	**72(54.5)**	**4(3.0)**	**194(57.6)**	**13(3.9)**
疲労	51(38.6)	2(1.5)	120(35.6)	7(2.1)
末梢性浮腫	22(16.7)	−	45(13.4)	3(0.9)
発熱	8(6.1)	1(0.8)	36(10.7)	−
無力症	3(2.3)	−	32(9.5)	1(0.3)
疼痛	4(3.0)	−	13(3.9)	2(0.6)
乾燥症	4(3.0)	−	12(3.6)	−
悪寒	2(1.5)	−	10(3.0)	−
インフルエンザ様疾患	1(0.8)	−	8(2.4)	−
顔面浮腫	1(0.8)	−	6(1.8)	−
浮腫	1(0.8)	−	6(1.8)	−
倦怠感	3(2.3)	−	2(0.6)	−
胸痛	1(0.8)	−	5(1.5)	−
小結節	2(1.5)	−	4(1.2)	−
全身健康状態低下	−	−	5(1.5)	−

項目	副作用等の種類別発現例数、n(%)			
	NP22657試験(BRIM2試験)(n=132)		NO25026試験(BRIM3試験)ゼルボラフ群(n=337)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
粘膜の炎症	1(0.8)	−	2(0.6)	2(0.6)
腫瘤	−	−	3(0.9)	−
嚢胞	−	−	2(0.6)	−
過形成	1(0.8)	−	1(0.3)	−
炎症	−	−	2(0.6)	−
温度変化不耐症	−	−	2(0.6)	−
胸部不快感	1(0.8)	1(0.8)	−	−
全身性浮腫	1(0.8)	1(0.8)	−	−
腋窩痛	1(0.8)	−	−	−
異形成	1(0.8)	−	−	−
熱感	1(0.8)	−	−	−
歩行障害	−	−	1(0.3)	−
局所腫脹	−	−	1(0.3)	−
粘膜乾燥	−	−	1(0.3)	−
腫脹	−	−	1(0.3)	−
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)	**66(50.0)**	**34(25.8)**	**173(51.3)**	**97(28.8)**
皮膚乳頭腫	37(28.0)	−	73(21.7)	2(0.6)
皮膚有棘細胞癌	28(21.2)	28(21.2)	65(19.3)	65(19.3)
脂漏性角化症	17(12.9)	−	34(10.1)	1(0.3)
ケラトアカントーマ	7(5.3)	7(5.3)	37(11.0)	34(10.1)
メラノサイト性母斑	6(4.5)	−	14(4.2)	−
基底細胞癌	8(6.1)	8(6.1)	8(2.4)	8(2.4)
アクロコルドン	5(3.8)	−	9(2.7)	−
棘細胞腫	−	−	12(3.6)	−
乳頭腫	−	−	10(3.0)	−
悪性黒色腫	−	−	4(1.2)	4(1.2)
眼瞼乳頭腫	−	−	4(1.2)	−
疣贅状異常角化腫	3(2.3)	−	1(0.3)	−
血管腫	1(0.8)	−	2(0.6)	1(0.3)
異形成母斑	2(1.5)	−	1(0.3)	−
ボーエン病	−	−	2(0.6)	2(0.6)
肛門性器疣贅	1(0.8)	−	1(0.3)	−
皮膚良性新生物	−	−	2(0.6)	−
神経線維腫	−	−	2(0.6)	−
頭蓋内腫瘍出血	−	−	1(0.3)	1(0.3)
化膿性肉芽腫	−	−	1(0.3)	1(0.3)
扁桃癌	−	−	1(0.3)	1(0.3)
上皮内癌	−	−	1(0.3)	−
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎	−	−	1(0.3)	−
線維性組織球腫	1(0.8)	−	−	−
良性毛包腫瘍	−	−	1(0.3)	−
胃腸障害	**57(43.2)**	**4(3.0)**	**167(49.6)**	**12(3.6)**
悪心	28(21.2)	1(0.8)	89(26.4)	2(0.6)
下痢	25(18.9)	−	73(21.7)	5(1.5)
嘔吐	15(11.4)	−	36(10.7)	1(0.3)
上腹部痛	1(0.8)	−	14(4.2)	−
便秘	7(5.3)	−	7(2.1)	−
腹痛	2(1.5)	−	10(3.0)	−
口内炎	2(1.5)	1(0.8)	8(2.4)	−
消化不良	4(3.0)	−	5(1.5)	1(0.3)
胃食道逆流性疾患	1(0.8)	−	8(2.4)	−
口唇炎	−	−	8(2.4)	−
嚥下障害	3(2.3)	2(1.5)	3(0.9)	−
腹部膨満	1(0.8)	−	5(1.5)	−
口内乾燥	1(0.8)	−	5(1.5)	−
鼓腸	1(0.8)	−	3(0.9)	−
膵炎	1(0.8)	1(0.8)	2(0.6)	2(0.6)
腹部不快感	−	−	3(0.9)	−

臨床成績

項目	副作用等の種類別発現例数、n(%)			
	NP22657試験(BRIM2試験)(n=132)		NO25026試験(BRIM3試験)ゼルボラフ群(n=337)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
口唇乾燥	3(2.3)	−	−	−
口唇腫脹	−	−	3(0.9)	−
胃潰瘍	−	−	2(0.6)	1(0.3)
食道炎	1(0.8)	1(0.8)	1(0.3)	−
アフタ性口内炎	1(0.8)	−	1(0.3)	−
便失禁	2(1.5)	−	−	−
排便回数増加	2(1.5)	−	−	−
歯肉出血	−	−	2(0.6)	−
舌炎	−	−	2(0.6)	−
口唇水疱	−	−	2(0.6)	−
口唇浮腫	1(0.8)	−	1(0.3)	−
口腔内潰瘍形成	−	−	2(0.6)	−
胃炎	1(0.8)	1(0.8)	−	−
胃腸出血	−	−	1(0.3)	1(0.3)
食道痛	−	−	1(0.3)	1(0.3)
下腹部痛	1(0.8)	−	−	−
腹部硬直	−	−	1(0.3)	−
異常便	−	−	1(0.3)	−
口唇のひび割れ	1(0.8)	−	−	−
口唇症	−	−	1(0.3)	−
小腸炎	−	−	1(0.3)	−
おくび	1(0.8)	−	−	−
胃障害	−	−	1(0.3)	−
消化器痛	−	−	1(0.3)	−
歯肉障害	−	−	1(0.3)	−
歯肉痛	1(0.8)	−	−	−
舌痛	−	−	1(0.3)	−
痔核	−	−	1(0.3)	−
口の感覚鈍麻	1(0.8)	−	−	−
口腔内白斑症	−	−	1(0.3)	−
口唇潰瘍	−	−	1(0.3)	−
口腔内出血	1(0.8)	−	−	−
嚥下痛	−	−	1(0.3)	−
口腔扁平苔癬	−	−	1(0.3)	−
口腔内痛	1(0.8)	−	−	−
口の錯感覚	−	−	1(0.3)	−
直腸出血	−	−	1(0.3)	−
レッチング	−	−	1(0.3)	−
舌腫脹	−	−	1(0.3)	−
舌潰瘍	−	−	1(0.3)	−
変色歯	−	−	1(0.3)	−
神経系障害	**56(42.4)**	**2(1.5)**	**136(40.4)**	**5(1.5)**
頭痛	20(15.2)	−	48(14.2)	1(0.3)
味覚異常	13(9.8)	−	45(13.4)	−
錯感覚	3(2.3)	−	20(5.9)	−
浮動性めまい	4(3.0)	−	14(4.2)	−
知覚過敏	5(3.8)	−	13(3.9)	−
末梢性ニューロパチー	12(9.1)	1(0.8)	6(1.8)	−
末梢性感覚ニューロパチー	4(3.0)	−	4(1.2)	−
嗜眠	−	−	6(1.8)	1(0.3)
灼熱感	−	−	6(1.8)	−
感覚鈍麻	1(0.8)	−	5(1.5)	−
異常感覚	4(3.0)	−	1(0.3)	−
傾眠	2(1.5)	−	3(0.9)	−
振戦	2(1.5)	−	3(0.9)	−
味覚消失	−	−	4(1.2)	−
第7脳神経麻痺	2(1.5)	1(0.8)	−	−
注意力障害	−	−	2(0.6)	−
神経痛	1(0.8)	−	1(0.3)	−

項目	副作用等の種類別発現例数、n(%)			
	NP22657試験(BRIM2試験)(n=132)		NO25026試験(BRIM3試験)ゼルボラフ群(n=337)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
嗅覚錯誤	1(0.8)	−	1(0.3)	−
感覚障害	−	−	2(0.6)	−
認知障害	−	−	1(0.3)	1(0.3)
意識レベルの低下	−	−	1(0.3)	1(0.3)
脳炎	−	−	1(0.3)	1(0.3)
末梢性感覚運動ニューロパチー	−	−	1(0.3)	1(0.3)
異痛症	−	−	1(0.3)	−
意識変容状態	−	−	1(0.3)	−
健忘	1(0.8)	−	−	−
くも膜嚢胞	−	−	1(0.3)	−
運動失調	−	−	1(0.3)	−
片麻痺	−	−	1(0.3)	−
筋緊張亢進	−	−	1(0.3)	−
味覚減退	1(0.8)	−	−	−
記憶障害	1(0.8)	−	−	−
運動機能障害	1(0.8)	−	−	−
多発ニューロパチー	−	−	1(0.3)	−
四肢麻痺	−	−	1(0.3)	−
感覚運動障害	−	−	1(0.3)	−
痙攣性発声障害	−	−	1(0.3)	−
失神	−	−	1(0.3)	−
臨床検査	**39(29.5)**	**16(12.1)**	**90(26.7)**	**30(8.9)**
血中アルカリホスファターゼ増加	10(7.6)	3(2.3)	28(8.3)	10(3.0)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	18(13.6)	12(9.1)	17(5.0)	10(3.0)
血中ビリルビン増加	8(6.1)	2(1.5)	22(6.5)	4(1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9(6.8)	5(3.8)	20(5.9)	6(1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(5.3)	1(0.8)	20(5.9)	3(0.9)
体重減少	4(3.0)	−	22(6.5)	3(0.9)
血中クレアチニン増加	9(6.8)	−	11(3.3)	−
リンパ球数減少	5(3.8)	−	8(2.4)	1(0.3)
心電図QT延長	4(3.0)	−	5(1.5)	−
白血球数減少	2(1.5)	1(0.8)	2(0.6)	−
抱合ビリルビン増加	1(0.8)	1(0.8)	2(0.6)	1(0.3)
血中コレステロール増加	1(0.8)	−	2(0.6)	1(0.3)
ヘモグロビン減少	1(0.8)	−	2(0.6)	−
好中球数減少	1(0.8)	1(0.8)	1(0.3)	−
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	−	−	2(0.6)	2(0.6)
肝機能検査異常	−	−	2(0.6)	2(0.6)
血中尿素増加	−	−	2(0.6)	−
血中尿酸増加	1(0.8)	−	1(0.3)	−
肝酵素上昇	−	−	2(0.6)	−
血小板数減少	−	−	2(0.6)	−
トランスアミナーゼ上昇	−	−	2(0.6)	−
血中リン減少	−	−	1(0.3)	1(0.3)
血中アルカリホスファターゼ減少	−	−	1(0.3)	−
血中乳酸脱水素酵素増加	−	−	1(0.3)	−
体温上昇	−	−	1(0.3)	−
心雑音	1(0.8)	−	−	−
心電図異常	−	−	1(0.3)	−
心拍数増加	−	−	1(0.3)	−
心拍数不整	−	−	1(0.3)	−
リパーゼ増加	−	−	1(0.3)	−
血中ミオグロビン増加	−	−	1(0.3)	−
血小板数増加	1(0.8)	−	−	−
代謝および栄養障害	**25(18.9)**	**3(2.3)**	**65(19.3)**	**4(1.2)**
食欲減退	14(10.6)	−	46(13.6)	−
低カリウム血症	4(3.0)	1(0.8)	6(1.8)	1(0.3)
脱水	3(2.3)	−	4(1.2)	2(0.6)

臨床成績

項目	副作用等の種類別発現例数、n(%)			
	NP22657試験(BRIM2試験)(n=132)		NO25026試験(BRIM3試験)ゼルボラフ群(n=337)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
高尿酸血症	3(2.3)	1(0.8)	1(0.3)	–
高カルシウム血症	1(0.8)	–	2(0.6)	–
高コレステロール血症	–	–	3(0.9)	–
低リン酸血症	2(1.5)	2(1.5)	–	–
低アルブミン血症	1(0.8)	–	1(0.3)	–
腫瘍崩壊症候群	1(0.8)	–	1(0.3)	–
成長障害	–	–	1(0.3)	1(0.3)
体液貯留	–	–	1(0.3)	–
高ナトリウム血症	–	–	1(0.3)	–
高アルカリホスファターゼ血症	–	–	1(0.3)	–
高トリグリセリド血症	–	–	1(0.3)	–
低血糖症	1(0.8)	–	–	–
低ナトリウム血症	–	–	1(0.3)	–
鉄欠乏	–	–	1(0.3)	–
眼障害	**24(18.2)**	**1(0.8)**	**56(16.6)**	**4(1.2)**
ブドウ膜炎	5(3.8)	–	6(1.8)	1(0.3)
羞明	4(3.0)	–	7(2.1)	–
眼充血	4(3.0)	–	6(1.8)	1(0.3)
流涙増加	2(1.5)	–	8(2.4)	–
霧視	5(3.8)	–	4(1.2)	1(0.3)
結膜炎	–	–	7(2.1)	–
眼乾燥	–	–	6(1.8)	–
眼刺激	1(0.8)	–	5(1.5)	–
虹彩炎	–	–	5(1.5)	–
上強膜炎	2(1.5)	–	2(0.6)	–
眼痛	1(0.8)	–	2(0.6)	–
眼瞼浮腫	1(0.8)	–	2(0.6)	–
虹彩毛様体炎	1(0.8)	–	2(0.6)	–
視力障害	1(0.8)	–	2(0.6)	–
眼瞼炎	–	–	2(0.6)	–
結膜充血	–	–	2(0.6)	–
複視	–	–	2(0.6)	–
眼部腫脹	1(0.8)	–	1(0.3)	–
眼窩浮腫	–	–	1(0.3)	1(0.3)
網膜静脈閉塞	1(0.8)	1(0.8)	–	–
眼精疲労	1(0.8)	–	–	–
霰粒腫	–	–	1(0.3)	–
脈絡膜炎	–	–	1(0.3)	–
眼の炎症	–	–	1(0.3)	–
眼球浮腫	1(0.8)	–	–	–
眼瘙痒症	–	–	1(0.3)	–
眼瞼痛	–	–	1(0.3)	–
眼瞼瘙痒症	–	–	1(0.3)	–
中間部ブドウ膜炎	–	–	1(0.3)	–
角膜炎	–	–	1(0.3)	–
黄斑色素沈着	–	–	1(0.3)	–
閃輝暗点	–	–	1(0.3)	–
強膜嚢胞	1(0.8)	–	–	–
強膜変色	–	–	1(0.3)	–
潰瘍性角膜炎	–	–	1(0.3)	–
視力低下	–	–	1(0.3)	–
硝子体剥離	–	–	1(0.3)	–
硝子体浮遊物	–	–	1(0.3)	–
感染症および寄生虫症	**26(19.7)**	**2(1.5)**	**52(15.4)**	**3(0.9)**
毛包炎	10(7.6)	1(0.8)	23(6.8)	1(0.3)
せつ	1(0.8)	–	3(0.9)	–
膿疱性皮疹	2(1.5)	–	2(0.6)	–
皮膚感染	3(2.3)	–	1(0.3)	–
鼻咽頭炎	1(0.8)	–	2(0.6)	–

項目	副作用等の種類別発現例数、n(%)			
	NP22657試験(BRIM2試験)(n=132)		NO25026試験(BRIM3試験)ゼルボラフ群(n=337)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
カンジダ症	1(0.8)	−	2(0.6)	−
口腔カンジダ症	−	−	3(0.9)	−
乳頭腫ウイルス感染	−	−	3(0.9)	−
硬結性紅斑	−	−	2(0.6)	−
胃腸炎	1(0.8)	−	1(0.3)	−
歯肉炎	1(0.8)	−	1(0.3)	−
単純ヘルペス	−	−	2(0.6)	−
粘膜感染	1(0.8)	−	1(0.3)	−
皮下組織膿瘍	1(0.8)	−	1(0.3)	−
尿路感染	1(0.8)	−	1(0.3)	−
蜂巣炎	1(0.8)	1(0.8)	−	−
消化器カンジダ症	−	−	1(0.3)	1(0.3)
骨髄炎	−	−	1(0.3)	1(0.3)
肛門膿瘍	−	−	1(0.3)	−
カンジダ性亀頭炎	−	−	1(0.3)	−
気管支炎	−	−	1(0.3)	−
皮膚皮下組織炎	−	−	1(0.3)	−
丹毒	−	−	1(0.3)	−
眼感染	1(0.8)	−	−	−
真菌感染	−	−	1(0.3)	−
皮膚真菌感染	1(0.8)	−	−	−
鼡径部感染	−	−	1(0.3)	−
ヘルペスウイルス感染	−	−	1(0.3)	−
帯状疱疹	−	−	1(0.3)	−
眼帯状疱疹	1(0.8)	−	−	−
麦粒腫	−	−	1(0.3)	−
口唇感染	1(0.8)	−	−	−
食道カンジダ症	−	−	1(0.3)	−
爪囲炎	−	−	1(0.3)	−
咽頭炎	−	−	1(0.3)	−
点状角質融解症	1(0.8)	−	−	−
ウイルス性気道感染	1(0.8)	−	−	−
副鼻腔炎	1(0.8)	−	−	−
足部白癬	−	−	1(0.3)	−
歯膿瘍	−	−	1(0.3)	−
外陰腟真菌感染	1(0.8)	−	−	−
血液およびリンパ系障害	**16(12.1)**	**4(3.0)**	**24(7.1)**	**4(1.2)**
貧血	10(7.6)	1(0.8)	11(3.3)	1(0.3)
リンパ球減少症	4(3.0)	1(0.8)	3(0.9)	−
好中球減少症	3(2.3)	2(1.5)	2(0.6)	1(0.3)
血小板減少症	1(0.8)	−	4(1.2)	2(0.6)
白血球減少症	3(2.3)	1(0.8)	−	−
好酸球増加症	−	−	3(0.9)	−
白血球増加症	1(0.8)	−	1(0.3)	−
鉄欠乏性貧血	−	−	1(0.3)	−
汎血球減少症	−	−	1(0.3)	−
血管障害	**10(7.6)**	**1(0.8)**	**29(8.6)**	**2(0.6)**
潮紅	4(3.0)	−	16(4.7)	−
ほてり	2(1.5)	1(0.8)	4(1.2)	−
血管炎	1(0.8)	−	3(0.9)	1(0.3)
リンパ浮腫	−	−	3(0.9)	−
高血圧	2(1.5)	−	1(0.3)	1(0.3)
蒼白	−	−	1(0.3)	−
末梢冷感	1(0.8)	−	−	−
レイノー現象	1(0.8)	−	−	−
血管拡張	−	−	1(0.3)	−
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**12(9.1)**	**1(0.8)**	**21(6.2)**	**2(0.6)**
呼吸困難	4(3.0)	−	6(1.8)	−
咳嗽	4(3.0)	−	2(0.6)	−

臨床成績

項目	副作用等の種類別発現例数、n(%)			
	NP22657試験(BRIM2試験)(n=132)		NO25026試験(BRIM3試験)ゼルボラフ群(n=337)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
口腔咽頭痛	2(1.5)	−	2(0.6)	−
鼻漏	2(1.5)	−	1(0.3)	−
胸水	1(0.8)	−	1(0.3)	1(0.3)
鼻出血	−	−	2(0.6)	−
喘鳴	2(1.5)	−	−	−
息詰まり	−	−	1(0.3)	1(0.3)
肺臓炎	1(0.8)	1(0.8)	−	−
発声障害	−	−	1(0.3)	−
しゃっくり	−	−	1(0.3)	−
鼻閉	1(0.8)	−	−	−
鼻嚢胞	−	−	1(0.3)	−
鼻茸	1(0.8)	−	−	−
起坐呼吸	−	−	1(0.3)	−
咽頭浮腫	−	−	1(0.3)	−
胸膜痛	−	−	1(0.3)	−
アレルギー性鼻炎	−	−	1(0.3)	−
変色痰	−	−	1(0.3)	−
上気道咳症候群	−	−	1(0.3)	−
精神障害	**10(7.6)**	**1(0.8)**	**19(5.6)**	**−**
不眠症	2(1.5)	−	12(3.6)	−
不安	2(1.5)	−	1(0.3)	−
うつ病	3(2.3)	−	−	−
リビドー減退	1(0.8)	−	1(0.3)	−
性欲障害	−	−	2(0.6)	−
気分変化	2(1.5)	−	−	−
譫妄	1(0.8)	1(0.8)	−	−
激越	−	−	1(0.3)	−
抑うつ気分	−	−	1(0.3)	−
幻覚	−	−	1(0.3)	−
悪夢	−	−	1(0.3)	−
睡眠障害	−	−	1(0.3)	−
生殖系および乳房障害	**7(5.3)**	**−**	**15(4.5)**	**−**
乳頭痛	−	−	5(1.5)	−
乳頭障害	3(2.3)	−	1(0.3)	−
乳房痛	−	−	2(0.6)	−
女性化乳房	1(0.8)	−	1(0.3)	−
無月経	−	−	1(0.3)	−
乳房腫瘤	−	−	1(0.3)	−
乳房圧痛	1(0.8)	−	−	−
月経遅延	−	−	1(0.3)	−
乳頭腫脹	1(0.8)	−	−	−
陰嚢嚢胞	−	−	1(0.3)	−
陰嚢紅斑	−	−	1(0.3)	−
陰嚢腫瘤	1(0.8)	−	−	−
乳房の乳頭炎	1(0.8)	−	−	−
外陰嚢胞	−	−	1(0.3)	−
外陰部障害	−	−	1(0.3)	−
外陰腟瘙痒症	1(0.8)	−	−	−
心臓障害	**3(2.3)**	**2(1.5)**	**13(3.9)**	**1(0.3)**
動悸	1(0.8)	−	3(0.9)	−
心嚢液貯留	2(1.5)	2(1.5)	1(0.3)	−
頻脈	1(0.8)	−	2(0.6)	−
心膜炎	1(0.8)	1(0.8)	1(0.3)	−
心房細動	−	−	2(0.6)	−
心筋梗塞	−	−	1(0.3)	1(0.3)
狭心症	−	−	1(0.3)	−
左脚ブロック	−	−	1(0.3)	−
左室肥大	1(0.8)	−	−	−
洞性頻脈	1(0.8)	−	−	−

項目	副作用等の種類別発現例数、n(%)			
	NP22657試験(BRIM2試験)(n=132)		NO25026試験(BRIM3試験)ゼルボラフ群(n=337)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
心室性期外収縮	−	−	1(0.3)	−
腎および尿路障害	**7(5.3)**	**1(0.8)**	**8(2.4)**	**2(0.6)**
急性腎不全	2(1.5)	1(0.8)	3(0.9)	1(0.3)
頻尿	3(2.3)	−	−	−
蛋白尿	2(1.5)	−	1(0.3)	−
尿失禁	1(0.8)	−	1(0.3)	−
腎機能障害	−	−	1(0.3)	1(0.3)
多尿	−	−	1(0.3)	−
有痛性排尿困難	−	−	1(0.3)	−
肝胆道系障害	**3(2.3)**	**2(1.5)**	**10(3.0)**	**5(1.5)**
高ビリルビン血症	2(1.5)	1(0.8)	5(1.5)	2(0.6)
肝細胞損傷	−	−	3(0.9)	2(0.6)
胆汁うっ滞	−	−	1(0.3)	1(0.3)
肝毒性	−	−	1(0.3)	1(0.3)
黄疸	1(0.8)	1(0.8)	−	−
肝硬変	−	−	1(0.3)	−
肝腫大	−	−	1(0.3)	−
耳および迷路障害	**4(3.0)**	**−**	**6(1.8)**	**−**
回転性めまい	3(2.3)	−	5(1.5)	−
耳痛	1(0.8)	−	−	−
外耳の炎症	−	−	1(0.3)	−
聴力低下	−	−	1(0.3)	−
傷害、中毒および処置合併症	**2(1.5)**	**−**	**8(2.4)**	**1(0.3)**
転倒	−	−	3(0.9)	1(0.3)
熱傷	−	−	3(0.9)	−
挫傷	−	−	1(0.3)	−
擦過傷	1(0.8)	−	−	−
熱射病	1(0.8)	−	−	−
放射線皮膚損傷	−	−	1(0.3)	−
先天性、家族性および遺伝性障害	**2(1.5)**	**−**	**7(2.1)**	**−**
皮様嚢腫	1(0.8)	−	1(0.3)	−
魚鱗癬	−	−	2(0.6)	−
先天性メラノサイト性母斑	−	−	1(0.3)	−
表皮母斑	−	−	1(0.3)	−
毛包性角化症	−	−	1(0.3)	−
包茎	−	−	1(0.3)	−
汗孔角化症	1(0.8)	−	−	−
免疫系障害	**1(0.8)**	**−**	**4(1.2)**	**−**
過敏症	1(0.8)	−	2(0.6)	−
造影剤アレルギー	−	−	1(0.3)	−
薬物過敏症	−	−	1(0.3)	−
外科および内科処置	**−**	**−**	**4(1.2)**	**2(0.6)**
瘢痕切除	−	−	1(0.3)	1(0.3)
皮膚新生物切除	−	−	1(0.3)	1(0.3)
収れん薬療法	−	−	1(0.3)	−
脱毛術	−	−	1(0.3)	−
内分泌障害	**−**	**−**	**1(0.3)**	**−**
高プロラクチン血症	−	−	1(0.3)	−

MedDRA/J ver.15.1、NCI-CTCAE ver.4.0を用いて集計

Q&A

INDEX

1. 投与方法について

Q1 なぜゼルボラフは野生型BRAF（BRAF WT）発現患者を除外して
BRAF V600変異を有する悪性黒色腫患者に限定して投与するのでしょうか？

Q2 *BRAF*遺伝子変異の検出はどのように実施されますか？

Q3 各臨床試験で対象患者の違いはありましたか？

Q4 *BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫の2次治療以降で、
ゼルボラフを用いたデータはありますか？

Q5 他剤併用での安全性は確立していますか？

Q6 ゼルボラフを飲み忘れたらどうすればよいですか？
また、服用量を間違えたとき、服用後に吐いたときはどうすればよいですか？

Q7 ゼルボラフはいつまで投与したらよいですか？

Q8 食事の影響はありますか？

Q9 砕いたり、溶解しての投与は可能ですか？

2. 副作用等への対応

Q10 なぜ*RAS*遺伝子変異を有する悪性腫瘍にゼルボラフを投与すると、
悪性腫瘍を進行させる可能性があるのでしょうか？

Q11 ブドウ膜炎及び網膜静脈閉塞の一般的な対処方法とはどのようなものですか？

Q12 ゼルボラフの投与終了後どの程度の期間は避妊すべきでしょうか？
また、ゼルボラフの投与終了後どの程度の期間がたてば、授乳可能ですか？

Q13 海外よりも国内の方が発現率が高かった有害事象は、どのようなものがありますか？

Q14 放射線毒性の増強（放射線照射リコール反応、放射線増感作用）とは、
どのようなものですか？

1. 投与方法について

Q1 なぜゼルボラフは野生型BRAF（BRAF WT）発現患者を除外して BRAF V600変異を有する悪性黒色腫患者に限定して投与するのでしょうか？

A1 ゼルボラフは、BRAF V600変異発現癌細胞株において、RAF-MEK-ERKシグナル伝達経路を阻害することにより、細胞増殖を抑制します。しかし、BRAF WT発現癌細胞株においては、ゼルボラフ等のBRAF阻害剤はMEK及びERKのリン酸化を阻害せずに逆に誘導するという試験結果が報告されています[10-12]。
以上の点から、ゼルボラフはBRAF WT発現患者を除外してBRAF V600変異発現患者に限定して投与することの重要性が示唆されています。

10）Halaban R, et al. Pigment Cell Melanoma Res 2010: 23; 190-200（COI：なし）
11）Poulikakos PI, et al. Nature 2010: 464; 427-430（COI：なし）
12）Gibney GT, et al. Nat Rev Clin Oncol 2013: 10; 390-399
（COI：本論文の著者に1名のRoche社及びGenentech社の顧問を務めた者が含まれる。）

Q2 *BRAF*遺伝子変異の検出はどのように実施されますか？

A2 *BRAF*遺伝子変異の検出は、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を使用してください。海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）[2,3]、海外第Ⅱ相臨床試験（NP22657［BRIM2］試験）[8]及び国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）[1]ではゼルボラフのコンパニオン診断薬として開発されたコバス® BRAF V600変異検出キット（cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test）により行われました。

この検査は、蛍光TaqMan®プローブを用いたリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（PCR）であり、このプローブは、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）ヒトメラノーマ組織から抽出されたDNA中の*BRAF*遺伝子が野生型codon 600配列（GTG）であるか、V600E（GAG）配列であるかを識別できるよう設計されています[13]。
その他の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確認することができます。
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

1）承認時評価資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
2）承認時参考資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）
3）Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011: 364; 2507-2516（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。）
8）承認時評価資料：海外第Ⅱ相臨床試験（NP22657［BRIM2］試験）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）
13）Halait H, et al. Diagn Mol Pathol 2012: 21; 1-8（COI：本論文の著者は全員Roche社の社員である。）

Q3 各臨床試験で対象患者の違いはありましたか？

A3 国内外の臨床試験では、いずれもBRAF V600変異を有する悪性黒色腫患者を対象としていましたが、化学療法歴や病期に違いがありました。海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）[2,3]では、化学療法歴のない根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者、海外第Ⅱ相臨床試験（NP22657［BRIM2］試験）[8]では、1つ以上の化学療法歴のある根治切除不能なⅣ期の悪性黒色腫患者を対象としていました。また、国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）[1]では、根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とし、前治療歴及び病期は問われていませんでした。

1）承認時評価資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
2）承認時参考資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）
3）Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011: 364; 2507-2516（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。）
8）承認時評価資料：海外第Ⅱ相臨床試験（NP22657［BRIM2］試験）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

Q4 *BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫の2次治療以降で、ゼルボラフを用いたデータはありますか？

A4 化学療法既治療のBRAF V600変異を有する根治切除不能なⅣ期の悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅱ相非盲検単群試験（NP22657［BRIM2］試験）[8]が実施されています。ゼルボラフの用量・用法は、960mg/回を1日2回連日経口投与でした。合計132例が登録され、主要評価項目である奏効率（独立評価委員会判定）は52.3%でした。副次的評価項目である奏効期間中央値は6.5ヵ月、奏効までの期間は1.38ヵ月、無増悪生存期間中央値は6.1ヵ月でした。

8）承認時評価資料：海外第Ⅱ相臨床試験（NP22657［BRIM2］試験）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

Q5 他剤併用での安全性は確立していますか？

A5 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、安全性は確立していません。

ゼルボラフとイピリムマブを併用投与した海外第Ⅰ相臨床試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められませんでした[14]。ゼルボラフとイピリムマブとの併用は推奨されません。

14）Ribas A, et al. N Engl J Med 2013; 368; 1365-1366（COI：なし）

Q6 ゼルボラフを飲み忘れたらどうすればよいですか？また、服用量を間違えたとき、服用後に吐いたときはどうすればよいですか？

A6 海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）[2,3]では、飲み忘れた場合、次の服用時間の4時間前までであれば服用可とされていました。そのため、次の服用までの時間が4時間以内であれば飲み忘れた分は飛ばして次の服用分から定められた錠数を飲むように、患者に説明してください。決して2回分まとめて飲むことのないように指導してください。また、飲み忘れについては主治医に報告するように説明してください。

服用量を間違って多く飲みすぎてしまった場合は、直ちに主治医に連絡するよう患者に説明してください。服用後、吐いてしまった場合は、再度服用はせず、次の服用分から定められた錠数を飲むように、説明してください。

2）承認時参考資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）
3）Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011; 364; 2507-2516（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。）

Q7 ゼルボラフはいつまで投与したらよいですか？

A7 ゼルボラフの有効性及び安全性を検討したいずれの臨床試験[1,2]でも、ゼルボラフは病勢進行又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続しました。

1）承認時評価資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）
2）承認時参考資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026［BRIM3］試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）

Q8 食事の影響はありますか？

A8 単回投与時は、高脂肪食、高カロリー食摂取後投与のC_{max}とAUCの幾何平均値の比は絶食下投与に比べて2.5倍、4.6倍になり、T_{max}の中央値は、絶食下投与の4時間から食後投与で7.5時間に延長しました[15]。

食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けるよう患者に説明してください。反復投与時の食事の影響は検討されておりません。

15）承認時評価資料：海外臨床薬理試験（NP25396試験）

Q9 砕いたり、溶解しての投与は可能ですか？

A9 ゼルボラフを粉砕・溶解して服用した場合の薬物動態・安全性は検討されておらず、推奨できません。

2. 副作用等への対応

Q10 なぜ*RAS*遺伝子変異を有する悪性腫瘍にゼルボラフを投与すると、悪性腫瘍を進行させる可能性があるのでしょうか?

A10 ゼルボラフは、BRAF V600変異を有する悪性黒色腫ではERKのシグナルを阻害しますが、野生型BRAF(BRAF WT)の正常細胞や癌細胞ではRAS依存性にERKのシグナルを促進することが報告されています。

RASが変異により活性化されると、BRAF WT複合体及びCRAFが細胞膜に移行し、BRAF WT-BRAFi/CRAFのヘテロダイマーが形成され、その結果CRAFが活性化され、その下流に位置するMEK及びERKを活性化し、最終的にBRAF WT発現株に細胞増殖が引き起こされると考えられています[12]。

12)Gibney GT, et al. Nat Rev Clin Oncol 2013; 10; 390-399(COI:本論文の著者に1名のRoche社及びGenentech社の顧問を務めた者が含まれる。)

Q11 ブドウ膜炎及び網膜静脈閉塞の一般的な対処方法とはどのようなものですか?

A11 一般的に、ブドウ膜炎に対しては、必要に応じてステロイド及び散瞳点眼薬、網膜静脈閉塞に対しては、網膜光凝固、硝子体内注射、硝子体手術等の処置を行います[16]。ブドウ膜炎、網膜静脈閉塞等の眼の副作用の発現が疑われる場合には、眼科医を受診してください。

16)ぶどう膜炎診療ガイドライン(令和元年6月10日)

Q12 ゼルボラフの投与終了後どの程度の期間は避妊すべきでしょうか?また、ゼルボラフの投与終了後どの程度の期間がたてば、授乳可能ですか?

A12 妊娠する可能性のある女性患者には、ゼルボラフ投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。また、経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法を併せて使用するよう指導してください。なお、妊婦、妊娠期間中を対象とした臨床試験、乳汁移行性を検討した臨床試験結果は得られておりませんが、国内第I/II相臨床試験(JO28178試験)[1]ではゼルボラフ最終投与日から180日後までの間、避妊の遵守及び授乳の中止を規定していました。

1)承認時評価資料:国内第I/II相臨床試験(JO28178)(COI:本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。)

Q13 海外よりも国内の方が発現率が高かった有害事象は、どのようなものがありますか?

A13 海外第III相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)[2,3]のゼルボラフ群における有害事象の発現率に比べ、国内第I/II相臨床試験(JO28178試験)[1]の発現率が20%以上高かった有害事象は、関節痛、筋肉痛、斑状丘疹状皮疹、稗粒腫、倦怠感、肝障害でした。

1)承認時評価資料:国内第I/II相臨床試験(JO28178)(COI:本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。)
2)承認時参考資料:海外第III相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)追加解析時(安全性)(カットオフ日:2012年2月1日)
(COI:本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。)
3)Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011; 364; 2507-2516(COI:本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。)

Q14 放射線毒性の増強(放射線照射リコール反応、放射線増感作用)とは、どのようなものですか?

A14 放射線照射リコール反応とは、以前に放射線を照射した身体部位に限局した炎症反応であり、放射線照射後の投薬により生じます。放射線治療終了から化学療法開始までの期間が7日間以上経過していることが診断基準です[17]。放射線治療終了から数ヵ月～数年後に投薬を受けた場合でも、放射線照射リコール反応が発現する可能性があります。多くの放射線照射リコール反応は皮膚に発現しますが、肺、口腔粘膜、腸、食道、筋膜、脳等にも発現がみられます[18]。また、放射線増感作用とは、化学療法の併用又は放射線療法終了後7日未満に化学療法を開始した際に発現する放射線照射部位の組織に対する効果の増強を指します[17,19]。動物実験では、放射線増感作用は、薬剤と放射線照射が併用された3日後に最高レベルに達したとの報告があり、同様の結果は個々の患者のデータからも得られました[20]。

17)Camidge R, et al. Radiother Oncol 2001; 59; 237-245(COI:なし) 18)Caloglu M, et al. Onkologie 2007; 30; 209-214(COI:なし)
19)Susser WS, et al. J Am Acad Dermatol 1999; 40; 367-398(COI:なし) 20)Steel GG. Radiother Oncol 1988; 11; 31-53(COI:なし)

参考資料

臨床試験における主な選択基準

	国内第I/II相臨床試験	海外第III相臨床試験
試験名	JO28178試験[1]	NO25026[BRIM3]試験[2,3]
cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Testにより腫瘍組織でのBRAF V600変異が確認されている	●	●
根治切除不能・再発悪性黒色腫患者	●	−
AJCC臨床病期分類で根治切除不能なIII期/IV期	−	●
全身抗癌剤の前治療歴	不問	なし
ECOG PS	0〜1	0〜1
年齢	20歳以上	18歳以上
RECIST ver 1.1に基づく測定可能病変を1つ以上有する	●	●
主要臓器機能の保持	(登録前14日以内)	(投与開始前28日以内)
・好中球数	≧1,500/mm^3	≧1,500/mm^3
・血小板数	≧100,000/mm^3	≧100,000/mm^3
・ヘモグロビン	≧9.0g/dL	≧9.0g/dL
・血清クレアチニン	≦1.5mg/dL	≦1.5×ULN
・総ビリルビン	≦1.5×ULN	≦1.5×ULN※1
・AST	≦2.5×ULN※2	≦2.5×ULN
・ALT	≦2.5×ULN※2	≦2.5×ULN
・ALP	≦2.5×ULN※2	≦2.5×ULN※2
・アルブミン	3.0g/dL	−
以下の治療終了から投与開始までの期間		
・手術療法※3	4週間以上	14日以上
・放射線療法	4週間以上	−
・化学療法(分子標的薬を含む)	4週間以上	−
・ニトロソウレア類、MMC	6週間以上	−
・内分泌療法、免疫療法	2週間以上	−
・輸血、造血因子製剤	2週間以上	−
・免疫抑制剤(シクロスポリン等)	4週間以上	−
・他の治験薬	4週間以上	−
3ヵ月以上の生存が可能	●	●

ULN：施設基準値上限
※1 ジルベール症候群患者では≦3ULN
※2 肝転移を有する患者では≦5ULN
※3 開胸・開腹を要するなどの大手術は4週間以上の経過を必要とする。軽微な手術(皮膚小切開、ポート留置等)は、登録時点で出血のリスクがないと判断できるまでに回復している場合は、術後4週間以内であっても登録可能とする。

1)承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験(JO28178)(COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。)
2)承認時参考資料：海外第III相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)追加解析時(安全性)(カットオフ日：2012年2月1日)
(COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。)
3)Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011; 364; 2507-2516(COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。)

臨床試験における主な除外基準

	国内第I/II相臨床試験	海外第III相臨床試験
試験名	JO28178試験[1)]	NO25026[BRIM3]試験[2,3)]
本剤の添加物(ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸等)に対して過敏症の既往を有する患者	●	−
症状を伴う又は治療を要する脳転移を有する患者。ただし、外科的切除もしくは定位放射線照射による治療後、3ヵ月以上増悪がみられない場合は除く	●	●
脳転移に対して放射線全脳照射を実施した患者	●	●
癌性髄膜炎を有する患者	●	●
NYHA分類III又はIVの心疾患	●	−
本登録前6ヵ月以内の心筋梗塞の既往、治療を要する不整脈、不安定狭心症、うっ血性心不全又は重度の閉塞性肺疾患を有する等、本治験の治療に支障をきたす疾患を有する患者	●	●
本登録前6ヵ月以内に臨床的に問題となる脳血管疾患、一過性脳虚血発作を発現した患者	●	●
抗生物質又は抗ウイルス剤等の全身投与を要する感染症を合併している患者	●	●※1
本登録前3ヵ月以内の検査において、HIV抗体、HBs抗原又はHCV抗体陽性の患者	●	●※2
QT間隔の著明な延長がある患者(QTc間隔が450ms以上)	●	●
コントロール不良な糖尿病を有する患者	●	−
コントロール不良な高血圧を有する患者	●	●
妊婦、授乳婦又は妊娠検査陽性の患者	●※3	●
経口薬の服用が困難である、又は薬剤の吸収に支障をきたすと判断される消化管の機能不全、又は炎症性腸疾患等を有する患者	●	●
ステロイド剤の継続的な全身投与を受けている、又は本登録時点でステロイド剤投与中止後3週間以上経過していない患者	●	●
骨髄移植又は臓器移植の既往を有する患者	●	●
本登録前4週間以内にNCI-CTCAE ver.4.03に規定する重症度Grade 3以上の出血を発現した患者	●	●※4
前治療で発現した副作用が、NCI-CTCAE ver.4.03に規定する重症度Grade 2以上(ヘモグロビン9.0g/dL未満、血清クレアチニン1.5mg/dLを超える)で持続している患者。ただし、脱毛、体重増加、月経不順等、生命に危険を及ぼさない副作用は除く	●	−
無病期間が5年未満の重複癌を有している患者。ただし、完全切除した皮膚基底細胞癌、有棘細胞癌、子宮頸部上皮内癌、PSAの上昇が確認されるが臨床的に確認されていない前立腺癌を除く	●	●※5
過去に、BRAF阻害剤、MEK阻害剤の投与を受けた患者	●	●※6

※1 海外第III相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)では臨床的に問題となる活動性の感染症とされていました。
※2 海外第III相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)ではエイズ関連疾患についても設定されていました。
※3 国内第I/II相臨床試験(JO28178試験)では、授乳婦については、同意取得日から治験薬投与中及び治験薬最終投与から180日後までの間、授乳を中止することに同意した患者は除外基準から除かれていました。
※4 海外第III相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)ではNCI-CTCAE ver.4.0で重症度を規定していました。
※5 海外第III相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)では上皮内黒色腫についても除外基準から除かれていました。
※6 海外第III相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)ではMEK阻害剤は規定されていませんでした。

1)承認時評価資料:国内第I/II相臨床試験(JO28178)(COI:本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。)
2)承認時参考資料:海外第III相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)追加解析時(安全性)(カットオフ日:2012年2月1日)
(COI:本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。)
3)Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011: 364; 2507-2516(COI:本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。)

参考資料

●国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）[1]における検査項目（注意を要する副作用に対する）及び実施時期（間隔）

注意を要する副作用	観察/検査項目	投与開始前	投与開始後（サイクル※1）										
			1				2				3	4以降偶数	5以降奇数
			Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 1	Day 1	Day 1
			Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 29	Day 36	Day 43	Day 50	Day 57	–	–
有棘細胞癌	全身の皮膚検査	●					●					●	
皮膚以外の扁平上皮癌	頭頸部検査	●					●					●	
	胸頸部CT検査	●					●					●	
	肛門検査	●	–										
	婦人科検査※2	●	–										
QT間隔延長	12誘導心電図	●	●		●		●				●	●	
	電解質検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
肝障害	肝機能検査（血液生化学検査）	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
急性腎障害	腎機能検査（血液生化学検査）	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

注意を要する副作用	観察/検査項目	投与終了後			
		中止時	終了時検査（最終投与28日後）	3ヵ月後	6ヵ月後
有棘細胞癌	全身の皮膚検査			●	●
皮膚以外の扁平上皮癌	頭頸部検査			●	●
	胸頸部CT検査			●	●
	肛門検査	●※3			
	婦人科検査※2	●※3			
QT間隔延長	12誘導心電図	●※3			
	電解質検査	●	●		
肝障害	肝機能検査（血液生化学検査）	●	●		
急性腎障害	腎機能検査（血液生化学検査）	●	●		

※1 1サイクル=28日間
※2 女性の場合に実施
※3 いずれか一方で実施

1）承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験（JO28178）（COI：本試験は中外製薬株式会社の支援を受けて実施された。）

●海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026[BRIM3]試験）[2,3]における検査項目（注意を要する副作用に対する）及び実施時期（間隔）

注意を要する副作用	観察/検査項目	投与開始前	投与開始後											投与終了後
		サイクル※4	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	以降	
		日	1	22	43	64	85	106	127	148	169	190		
有棘細胞癌	全身の皮膚検査	●		●				●				●	12週毎	3ヵ月毎
皮膚以外の扁平上皮癌	頭頸部検査	●					●				●	以降12週毎		3ヵ月毎
	胸部CT/MRI検査	●								●	以降27週毎			6ヵ月毎
QT間隔延長	12誘導心電図	●	●	●		●		●		●		●	6週毎	−
	電解質検査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	6週毎	中止時
肝障害	肝機能検査（血液生化学検査）	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	6週毎	中止時
急性腎障害	腎機能検査（血液生化学検査）	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	6週毎	中止時

※4 1サイクル=21日間

2）承認時参考資料：海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026[BRIM3]試験）追加解析時（安全性）（カットオフ日：2012年2月1日）
（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。また、データはRoche社が集積し、著者らと共同で解析した。）
3）Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011; 364; 2507-2516（COI：本試験はF. Hoffmann-La Roche社の支援を受けて実施された。）

●ECOG（Eastern Cooperative Oncology Group）PSの基準

スコア	内容
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

●NYHA（New York Heart Association）分類[21]

分類	詳細
Ⅰ度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
Ⅱ度	軽度ないし中等度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常的な身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
Ⅲ度	高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。 日常的な身体活動以下の労作で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
Ⅳ度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。 心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する。

（付）Ⅱs度：身体活動に軽度制限のある場合
Ⅱm度：身体活動に中等度制限のある場合

21）急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）

参考資料

主な副作用判定基準（NCI-CTCAE ver.4.0）

副作用	Grade			
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
アナフィラキシー	–	–	蕁麻疹の有無によらず症状のある気管支痙攣；非経口的治療を要する；アレルギーによる浮腫/血管性浮腫；血圧低下	生命を脅かす；緊急処置を要する
心電図QT補正間隔延長	QTc 450-480ms	QTc 481-500ms	少なくとも2回の心電図でQTc≧501ms	QTc≧501ms又はベースラインから>60msの変化があり、Torsade de pointes、多型性心室頻拍、重篤な不整脈の徴候/症状のいずれかを認める
急性腎障害	クレアチニンが>0.3mg/dL増加；ベースラインの1.5-2倍に増加	クレアチニンがベースラインの>2-3倍に増加	クレアチニンがベースラインよりも>3倍または>4.0mg/dL増加；入院を要する	生命を脅かす；人工透析を要する
クレアチニン増加	>1-1.5×ベースライン；>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ベースライン；>1.5-3.0×ULN	>3.0×ベースライン；>3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN
光線過敏症	疼痛を伴わない紅斑が体表面積の<10%を占める	体表面積の10～30%を占める圧痛を伴う紅斑	体表面積の>30%を占める落屑を伴う紅斑；光線過敏症；経口副腎皮質ステロイドを要する；疼痛コントロールを要する（例：麻酔薬、NSAIDs）	生命を脅かす；緊急処置を要する
多形紅斑	虹彩様皮疹が体表面積の<10%を占め、皮膚の圧痛を伴わない	虹彩様皮疹が体表面積の10-30%を占め、皮膚の圧痛を伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、口腔内や陰部のびらんを伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め、水分バランスの異常又は電解質異常を伴う；ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する
紅皮症	–	症状を伴わない体表面積の>90%を占める紅斑；身の回り以外の日常生活動作の制限	症状（例：瘙痒、圧痛）を伴う体表面積の>90%を占める紅斑；身の回りの日常生活動作の制限	水分バランスの異常又は電解質異常を伴う体表面積の>90%を占める紅斑；ICUや熱傷治療ユニットでの処置を要する
ブドウ膜炎	症状がない；臨床所見又は検査所見のみ	前部ブドウ膜炎；内科的治療を要する	後部又は全ブドウ膜炎	罹患眼の失明（0.1以下）
関節痛	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	–
疲労	休息により軽快する疲労	休息によって軽快しない疲労；身の回り以外の日常生活動作の制限	休息によって軽快しない疲労；身の回りの日常生活動作の制限	–
顔面神経障害	症状がない；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない	中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限	–
治療関連続発性悪性疾患	–	–	生命を脅かさない二次癌	急性に生命を脅かす二次癌；白血病急性転化
放射線性皮膚炎	わずかな紅斑や乾性落屑	中等度から高度の紅斑；まだらな湿性落屑. ただしほとんどが皺や襞に限局している；中等度の浮腫	皺や襞以外の部位の湿性落屑；軽度の外傷や摩擦により出血する	生命を脅かす；皮膚全層の壊死や潰瘍；病変部より自然に出血する；皮膚移植を要する
放射線照射リコール反応（皮膚科的）	わずかな紅斑や乾性落屑	中等度から高度の紅斑；まだらな湿性落屑. ただしほとんどが皺や襞に限局している；中等度の浮腫	皺や襞以外の部位の湿性落屑；軽度の外傷や擦過により出血する	生命を脅かす；皮膚全層の壊死や潰瘍；病変部より自然に出血する；皮膚移植を要する

ULN：施設基準値上限

参考文献

1)承認時評価資料：国内第I/II相臨床試験(JO28178)
2)承認時参考資料：海外第III相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)追加解析時(安全性)(カットオフ日：2012年2月1日)
3)Chapman PB, et al. N Engl J Med 2011: 364; 2507-2516
4)承認時評価資料：変異BRAFキナーゼに対する阻害活性
5)承認時評価資料：海外第I相臨床試験(PLX06-02試験)
6)承認時評価資料：海外臨床薬理試験(NP25158試験)
7)承認時評価資料：海外臨床薬理試験(NP25163試験)
8)承認時評価資料：海外第II相臨床試験(NP22657[BRIM2]試験)
9)Callahan MK, et al. N Engl J Med 2012: 367; 2316-2321
10)Halaban R, et al. Pigment Cell Melanoma Res 2010: 23; 190-200
11)Poulikakos PI, et al. Nature 2010: 464; 427-430
12)Gibney GT, et al. Nat Rev Clin Oncol 2013: 10; 390-399
13)Halait H, et al. Diagn Mol Pathol 2012: 21; 1-8
14)Ribas A, et al. N Engl J Med 2013: 368; 1365-1366
15)承認時評価資料：海外臨床薬理試験(NP25396試験)
16)ぶどう膜炎診療ガイドライン(令和元年6月10日)
17)Camidge R, et al. Radiother Oncol 2001: 59; 237-245
18)Caloglu M, et al. Onkologie 2007: 30; 209-214
19)Susser WS, et al. J Am Acad Dermatol 1999: 40; 367-398
20)Steel GG. Radiother Oncol 1988: 11; 31-53
21)急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)
22)社内資料：海外第III相臨床試験(NO25026[BRIM3]試験)における急性腎障害発現状況(カットオフ日：2015年5月27日)

略語集

- BRAF：Serine/threonine-protein kinase B-Raf
- BRAF V600：BRAF with V600 mutation
- BRAF WT：BRAF wild-type
- BRAFi：BRAF inhibitor
- ERK：extracellular signal-regulated kinase(細胞外シグナル制御キナーゼ)
- MEK：mitogen activated protein kinase/ERK kinase(分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ)
- QTc：QT interval corrected for heart rate(心拍数で補正したQT間隔)
- QTcB：Corrected QT according to Bazett(Bazettの補正式によるQT間隔)
- LDH：lactate dehydrogenase(乳酸脱水素酵素)

「警告、禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。

薬効分類	抗悪性腫瘍剤 BRAF阻害剤	日本標準商品分類番号	874291	承認番号	22600AMX01406
販売名	ゼルボラフ®錠240mg Zelboraf® vemurafenib			製造販売会社	中外製薬株式会社
				承認年月	2014年12月
				薬価基準収載年月	2015年2月
				販売開始年月	2015年2月
				再審査期間満了年月	2024年12月
				規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注]
				貯法	室温保存
一般的名称	ベムラフェニブ(Vemurafenib)(JAN)			有効期間	3年

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)

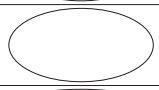
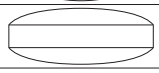
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ゼルボラフ錠240mg
有効成分	1錠中 ベムラフェニブ 240mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名		ゼルボラフ錠240mg
剤形		フィルムコーティング錠
色調		帯赤白色～だいだい白色
外形	表面	
	裏面	
	側面	
長径		約19.1mm
短径		約9.7mm
厚さ		約7.4mm
質量		870mg
識別コード		VEM

4. 効能又は効果

*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

5. 効能又は効果に関連する注意

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

5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

5.3 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはベムラフェニブとして1回960mgを1日2回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 副作用が発現した場合には、表1の規定を参考にして減量・休薬すること。ただし、有棘細胞癌(皮膚の扁平上皮癌)又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、減量・休薬することなく治療の継続を可能とする。また、QT間隔延長が発現した場合には、表2の規定を参考にして減量・休薬すること。[8.1、8.3、9.1.1、11.1.1、11.1.2、11.1.6参照]

表1:減量・休薬の規定

NCI-CTCAE[注1]によるGrade判定		治療期間中の処置
Grade 1又は忍容可能なGrade 2		減量・休薬不要
忍容不能なGrade 2又はGrade 3	初回発現	休薬 Grade 1以下又はベースラインまで軽快後、1回720mg(1日2回)で投与を再開[注2]
	2回目発現	休薬 Grade 1以下又はベースラインまで軽快後、1回480mg(1日2回)で投与を再開[注3]
	3回目発現	投与中止
Grade 4	初回発現	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、休薬 Grade 1以下又はベースラインまで軽快後、1回480mg(1日2回)で投与を再開[注3]
	2回目発現	投与中止

注1)NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定
注2)休薬前に1回720mgに減量されていた場合には1回480mgとする。
注3)休薬前に1回480mgに減量されていた場合には本剤の投与を中止する。

表2:QT間隔延長に基づく減量・休薬の規定

QT間隔		治療期間中の処置
QTc値が500msを超え、かつ、ベースライン値からの延長が60msを超える場合		投与中止
QTc値が500msを超え、かつ、ベースライン値からの延長が60ms以下の場合	初回発現	休薬 QTc値が500ms以下まで軽快後、1回720mg(1日2回)で投与を再開[注2]
	2回目発現	休薬 QTc値が500ms以下まで軽快後、1回480mg(1日2回)で投与を再開[注3]
	3回目発現	投与中止

7.2 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けることが望ましい。[16.2.1参照]

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

8. 重要な基本的注意

8.1 有棘細胞癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[7.1、11.1.1参照]

8.2 皮膚以外の部位に扁平上皮癌があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]

8.3 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤の投与開始前には心電図検査及び電解質測定を行うこと。投与開始前にQTcのベースライン値が500msを超える場合又は補正できない電解質異常が認められる場合には投与を避けること。本剤投与期間中は定期的に心電図検査及び電解質測定を行うこと。[7.1、9.1.1、11.1.6参照]

8.4 肝不全、肝機能障害、黄疸等の肝障害又はALT、AST、ビリルビンの上昇等があらわれることがあるので、患者の状態に応じて定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.7参照]

8.5 急性腎障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中に定期的に腎機能検査を行うこと。[11.1.8参照]

8.6 光線過敏症があらわれることがあるので、外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光やUV光線の照射を避けるよう患者を指導すること。

8.7 ブドウ膜炎等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が起こるおそれがある。[7.1、8.3、11.1.6参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

***9.4 生殖能を有する者**

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法を併せて使用すること。[9.5、10.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児への影響は認められていないが、最大投与量におけるAUCは臨床曝露量の約1.2倍(ラット)及び約0.5倍(ウサギ)であった。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、ベムラフェニブは乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質であるため、乳汁移行の可能性がある。[16.7.6参照]

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

ベムラフェニブは主にCYP3A4で代謝され、CYP3A4を誘導し、CYP1A2、CYP2C9及びP-糖蛋白(P-gp)を阻害することが示されている。[16.4、16.7.6参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*	CYP3A4の基質となる薬剤 経口避妊薬、 ミダゾラム、 アトルバスタチン、 シンバスタチン 等 [9.4、16.7.1参照]	これらの薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	併用薬剤の代謝が誘導され血漿中濃度が低下する可能性がある。

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を誘導する薬剤 リファンピシン、 フェニトイン、 カルバマゼピン 等 ［16.7.2参照］	ベムラフェニブの血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	ベムラフェニブの代謝が誘導され血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP3A4を阻害する薬剤 イトラコナゾール、 ボサコナゾール、 クラリスロマイシン 等 ［16.7.3参照］	ベムラフェニブの血漿中濃度が上昇する可能性がある。CYP3A4阻害剤と併用する場合は、必要に応じ本剤の減量を考慮すること。	ベムラフェニブの代謝が阻害され血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP1A2の基質となる薬剤 カフェイン、 テオフィリン、 チザニジン 等 ［16.7.1、16.7.4参照］	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	併用薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が上昇する可能性がある。
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン 等 ［16.7.1参照］	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	併用薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が上昇する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン 等 ［16.7.5参照］	これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のP-gp阻害作用により併用薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
QT間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤 イミプラミン、 ピモジド 等	QT間隔延長作用を増強する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。
抗不整脈薬 キニジン、 プロカインアミド、 ジソピラミド、 ソタロール 等		
放射線照射	放射線照射の併用又は本剤投与前後の放射線照射により放射線皮膚障害、放射線性肺臓炎等の放射線照射リコール反応、放射線増感作用があらわれることがある。	放射線毒性を増強させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 有棘細胞癌

皮膚有棘細胞癌（18.7%）、ケラトアカントーマ（10.6%）、ボーエン病（0.6%）があらわれることがある。［7.1、8.1参照］

11.1.2 悪性腫瘍（二次発癌）

扁平上皮癌（皮膚以外）（頻度不明）、原発性悪性黒色腫（1.1%）等があらわれることがある。［7.1、8.2参照］

11.1.3 アナフィラキシー（頻度不明）、**過敏症**（0.9%）

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがある。

11.1.4 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.3%）、**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis；TEN）**（頻度不明）、**多形紅斑**（0.3%）、**紅皮症（剥脱性皮膚炎等）**（0.9%）

皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の重篤な皮膚障害があらわれることがある。

11.1.5 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱が認められ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。本剤の投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.1.6 QT間隔延長（2.0%）

［7.1、8.3、9.1.1参照］

11.1.7 肝不全（頻度不明）、**肝機能障害**（2.0%）、**黄疸**（頻度不明）

肝不全、肝機能障害、黄疸等の肝障害があらわれることがある。［8.4参照］

11.1.8 急性腎障害（頻度不明）

［8.5参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹（湿疹、丘疹等）（54.0%）、光線過敏症（46.0%）、脱毛症（46.0%）、過角化（25.9%）、そう痒症（21.8%）、皮膚乾燥、紅斑、日光性角化症、脂漏性角化症、手足症候群、毛孔性角化症、皮膚病変、毛包炎	ざ瘡様皮膚炎、皮膚剥脱、ざ瘡、メラノサイト性母斑、稗粒腫、皮膚嚢腫、全身性皮疹、結節性紅斑、掌蹠角皮症、色素沈着障害、皮膚炎、皮膚肥厚、毛質異常、蕁麻疹、日光皮膚炎、毛髪成長異常、アレルギー性皮膚炎、寝汗、多汗症、皮膚腫瘤、皮膚変色	せつ、顔面腫脹、休止期脱毛、苔癬様角化症、熱傷、皮膚刺激、皮膚毒性、皮膚疼痛、脂肪織炎	
耳		回転性めまい		
眼		ブドウ膜炎、眼充血、流涙増加、眼乾燥、結膜炎、羞明、眼刺激、霧視	眼痛	網膜静脈閉塞
筋･骨格	関節痛（49.4%）、筋骨格痛、四肢痛	筋骨格硬直、関節炎、関節腫脹、背部痛、筋力低下、筋痙縮	関節滲出液、頚部痛、変形性関節症、腱痛、デュプイトラン拘縮	
血液･凝固		貧血、リンパ球減少、血小板減少、好中球減少	好酸球増加症、白血球減少	
呼吸器		呼吸困難、咽頭喉頭痛、上気道感染（鼻咽頭炎、副鼻腔炎、上気道感染等）		
消化器	悪心（26.1%）、下痢（21.3%）、嘔吐、腹痛	口内炎、逆流性食道炎、口唇炎、便秘、口内乾燥、消化不良、腹部膨満	鼓腸、口唇腫脹、腹部不快感、嚥下障害、膵炎	
肝臓	血中ビリルビン増加、Al-P上昇、ALT上昇、AST上昇	γ-GTP増加		
心･血管系	ほてり	リンパ浮腫	血管炎、動悸	
精神神経系	頭痛、味覚異常、末梢神経障害	不眠症、浮動性めまい、知覚過敏、嗜眠	傾眠、振戦	顔面神経麻痺
生殖器		乳頭痛		
代謝	食欲減退	低カリウム血症、脱水	高コレステロール血症	
その他	疲労（43.7%）、皮膚乳頭腫（21.6%）、浮腫（全身性浮腫、末梢性浮腫）、発熱、体重減少	疼痛、乾燥症、棘細胞腫、悪寒、乳頭腫、アクロコルドン、インフルエンザ様疾患、カンジダ症、胸痛、全身健康状態低下、眼瞼乳頭腫、小結節	ヘルペスウイルス感染、腫瘤、転倒、乳頭腫ウイルス感染、膿瘍	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外市販後の自発報告において、*RAS*遺伝子変異を有する慢性骨髄単球性白血病の進行が報告されている[1]。

15.1.2 本剤とイピリムマブを併用投与した海外第I相臨床試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった[2]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌ39週間毒性試験において、忍容性低下のため早期（投与10日目）に終了した900mg/kg/日の1例に限局的な骨髄壊死が報告されており、この時のAUCは臨床曝露量の約0.5倍であった。

1）Callahan MK, et al. N Engl J Med. 2012; 367（24）: 2316-21.
2）Ribas A, et al. N Engl J Med. 2013; 368（14）: 1365-6.

20. 取扱い上の注意

湿気を避けて保存すること（PTP包装のまま保存すること）。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

56錠（PTP8錠×7）

●その他の詳細につきましては、電子化された添付文書をご参照ください。
また、電子化された添付文書の改訂に十分ご注意ください。
https://www.chugai-pharm.co.jp/

＊2024年7月改訂（第3版）

製造販売元
中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
〔文献請求先及び問い合わせ先〕メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706 FAX.0120-189-705
〔販売情報提供活動に関する問い合わせ先〕
https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/
ロシュ グループ

監修：ゼルボラフ適正使用検討委員会

<監修委員 委員一覧>

国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 科長	山﨑直也 先生
静岡県立静岡がんセンター 皮膚科参与	清原祥夫 先生
札幌医科大学医学部 皮膚科 教授	宇原　久 先生

製造販売元
中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュ グループ

〔文献請求先及び問い合わせ先〕メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189-706　FAX.0120-189-705

〔販売情報提供活動に関する問い合わせ先〕
https://www.chugai-pharm.co.jp/guideline/

ZEL0001.08（2024/09）