ビラフトビカプセル 50mg
ビラフトビカプセル 75mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は小野薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

小野薬品工業株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

エンコラフェニブ及びビニメチニブの開発の経緯図を、それぞれ図 1.5-1 及び図 1.5-2 に示した。

1.5.1 品質に関する試験

本申請に際して、品質に関して新たに提出する資料はない。

1.5.2 非臨床試験

エンコラフェニブは 20[redacted] 年、ビニメチニブは 20[redacted] 年より本薬の非臨床試験が開始した。製造販売承認申請に必要な非臨床試験は「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」（薬食審査発 0604 第 1 号、平成 22 年 6 月 4 日）に基づき実施した。

1.5.3 臨床試験

本申請の臨床試験に係る開発の経緯は、［2.5.1］に示した。

図 1.5-1　エンコラフェニブの開発の経緯図

試験項目			実施会社		[redacted]
			ONO	Array*	
非臨床	薬理	効力を裏付ける試験		●	
臨床#	第Ⅰ相試験	CMEK162X1101		●	
	第Ⅰ相試験	ARRAY-162-111		●	
	第Ⅰb／Ⅱ相試験	CMEK162X2110		●	
	第Ⅰ相試験	CLGX818X2101		●	
	第Ⅰb／Ⅱ相試験	CLGX818X2103		●	
	第Ⅲ相試験	ARRAY-818-302		●	

ONO：小野薬品工業株式会社、Array：Array BioPharma（Pfizer Inc.の子会社）
* 2016 年に Novartis Pharmaceuticals から Array BioPharma へスポンサーシップが移管された。
# 本申請の臨床データパッケージに含まれる試験を記載した。

図 1.5-2　ビニメチニブの開発の経緯図

試験項目			実施会社		[redacted]
			ONO	Array*	
非臨床	薬理	効力を裏付ける試験		●	
臨床#	第Ⅰ相試験	CMEK162X1101		●	
	第Ⅰ相試験	ARRAY-162-111		●	
	第Ⅰb／Ⅱ相試験	CMEK162X2110		●	
	第Ⅰ相試験	CLGX818X2101		●	
	第Ⅰb／Ⅱ相試験	CLGX818X2103		●	
	第Ⅲ相試験	ARRAY-818-302		●	

ONO：小野薬品工業株式会社、Array：Array BioPharma（Pfizer Inc.の子会社）
* 2016 年に Novartis Pharmaceuticals から Array BioPharma へスポンサーシップが移管された。
# 本申請の臨床データパッケージに含まれる試験を記載した。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

小野薬品工業株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

主要国におけるエンコラフェニブの使用状況を表 1.6-1 に示した。

エンコラフェニブはビニメチニブとの併用療法で、米国ではBRAF V600E若しくはV600K遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者、欧州では BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者の治療を効能・効果として承認されている。また、米国及び EU では、セツキシマブとの併用療法で、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性の結腸・直腸がん（CRC）患者の治療も効能・効果として承認されている。

2020 年 7 月現在、悪性黒色腫については、米国、欧州、オーストラリア、アルゼンチン、スイス及び日本の 36 カ国、CRC については、米国及び欧州の 32 カ国で承認されている。

表 1.6-1　主要国におけるエンコラフェニブの使用状況

国名	販売名	剤形・含量	承認年月日	効能・効果	用法・用量
米国	BRAFTOVI®	硬ゼラチンカプセル： ・75 mg	2018 年 6 月 27 日	BRAFTOVI®は binimetinib との併用療法で、FDA の承認した検査法により検出された BRAF V600E 若しくは V600K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者の治療を適応とする。 BRAFTOVI は、 BRAF 野生型悪性黒色腫患者の治療を適応としない。	BRAFTOVI の推奨用量は、binimetinib との併用療法で、疾患進行又は許容できない毒性が発現しないかぎり、450 mg を 1 日 1 回経口投与とする。
			2020 年 4 月 8 日	BRAFTOVI®はセツキシマブとの併用療法で、FDA の承認した検査法により検出された BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性の結腸・直腸がん（CRC）患者の治療を適応とする。 BRAFTOVI は、 BRAF 野生型の CRC 患者の治療を適応としない。	BRAFTOVI の推奨用量は、セツキシマブとの併用療法で、疾患進行又は許容できない毒性が発現しないかぎり、300 mg を 1 日 1 回経口投与とする。
欧州*1	Braftovi 50 mg hard capsules Braftovi 75 mg hard capsules	硬カプセル： ・50 mg ・75 mg	2018 年 9 月 20 日	Encorafenib は binimetinib との併用療法で、BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫成人患者の治療を適応とする。	Encorafenib の推奨用量は、binimetinib との併用療法で、450 mg（75 mg を 6 カプセル）を 1 日 1 回投与とする。
			2020 年 6 月 3 日	Encorafenib はセツキシマブとの併用療法で、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性の CRC 患者の治療を適応とする。	Encorafenib の推奨用量は、セツキシマブとの併用療法で、300 mg（75 mg を 4 カプセル）を 1 日 1 回投与とする。

*1：EU 加盟 27 カ国、英国、リヒテンシュタイン、アイスランド及びノルウェー

1.6.1.1　　米国添付文書（2020 年 4 月）の概要

1　効能及び効果

1.1　BRAF V600E 若しくは V600K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫

BRAFTOVI®は binimetinib との併用療法で、FDA の承認した検査法により検出された BRAF V600E 若しくは V600K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者の治療を適応とする *［用法及び用量（2.2）参照］*。

1.2　BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性の CRC

BRAFTOVI®はセツキシマブとの併用療法で、FDA の承認した検査法により検出された BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性の CRC 患者の治療を適応とする *［用法及び用量（2.3）参照］*。

1.3　使用の制限

BRAFTOVI は、BRAF 野生型悪性黒色腫又は BRAF 野生型 CRC の患者の治療を適応としない *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

2　用法及び用量

2.1　患者選択

BRAF V600E 又は V600K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫

BRAFTOVI の投与を開始する前に腫瘍検体の BRAF V600E 又は V600K 遺伝子変異の有無を確認する *［警告及び使用上の注意（5.2）、臨床成績（14.1）参照］*。悪性黒色腫の BRAF V600E 及び V600K 遺伝子変異を検出するために FDA が承認した検査法に関する情報は以下で確認できる：http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics

BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性の CRC

BRAFTOVI の投与を開始する前に腫瘍検体の BRAF V600E 遺伝子変異の有無を確認する *［警告及び使用上の注意（5.2）、臨床成績（14.2）参照］*。CRC の BRAF V600E 遺伝子変異を検出するために FDA が承認した検査法に関する情報は以下で確認できる：http://www.fda.gov/CcompanionDiagnostics

2.2　BRAF V600E 又は V600K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対する推奨用量

BRAFTOVI の推奨用量は、binimetinib との併用療法で、疾患進行又は許容できない毒性が発現しないかぎり、450 mg（75 mg を 6 カプセル）を 1 日 1 回経口投与する。Binimetinib の推奨投与情報については binimetinib の添付文書を参照のこと。

2.3　BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性の CRC に対する推奨用量

BRAFTOVI の推奨用量は、セツキシマブとの併用療法で、疾患進行又は許容できない

毒性が発現しないかぎり、300 mg（75 mg を 4 カプセル）を 1 日 1 回経口投与する。セツキシマブの推奨投与情報についてはセツキシマブの添付文書を参照のこと。

2.4 投与

BRAFTOVI は、食事のタイミングに関係なく投与可能である *[臨床薬理（12.3）参照]*。BRAFTOVI の服用を忘れた場合は、次回投与まで 12 時間以内であれば服用しない。

BRAFTOVI を服用後に嘔吐した場合の追加投与は行わず、次回投与を予定どおり行う。

2.5 副作用に対する用量の調節

BRAF V600E 又は V600K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫

Binimetinib の投与を中断する場合、binimetinib の投与再開まで、BRAFTOVI の投与量を最大 300 mg（75 mg を 4 カプセル）、1 日 1 回に減量する *[警告及び使用上の注意（5.7）参照]*。

BRAFTOVI の副作用に対する減量を表 1 に示す。

表 1：副作用に対して推奨される BRAFTOVI の減量 - 悪性黒色腫

措置	推奨用量
初回の減量	300 mg（75 mg を 4 カプセル）を 1 日 1 回経口投与
2 回目の減量	225 mg（75 mg を 3 カプセル）を 1 日 1 回経口投与
以降の調節	BRAFTOVI 225 mg（75 mg を 3 カプセル）の 1 日 1 回投与に不耐である場合、投与を中止する。

BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性の CRC

セツキシマブの投与を中止する場合、BRAFTOVI の投与を中止する。

BRAFTOVI の副作用に対する減量を表 2 に示す。

表 2：副作用に対して推奨される BRAFTOVI の減量 - CRC

措置	推奨用量
初回の減量	225 mg（75 mg を 3 カプセル）を 1 日 1 回経口投与
2 回目の減量	150 mg（75 mg を 2 カプセル）を 1 日 1 回経口投与
以降の調節	BRAFTOVI 150 mg（75 mg を 2 カプセル）の 1 日 1 回投与に不耐である場合、投与を中止する。

BRAF V600E 又は V600K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫及び BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性の CRC

BRAFTOVI の副作用に対する用量調節を表 3 に示す。

表 3：副作用に対して推奨される BRAFTOVI の用量調節

副作用の重症度 [a]	BRAFTOVI の用量調節
新規の原発性悪性腫瘍 *[警告及び使用上の注意（5.1）参照]*	

RAS 遺伝子変異陽性の非皮膚悪性腫瘍	BRAFTOVI の投与を中止する。
ぶどう膜炎［警告及び使用上の注意（5.4）参照］	
副作用の重症度[a]	BRAFTOVI の用量調節
・グレード 1～3	グレード 1～2 のぶどう膜炎が特異的眼治療に反応しない場合、又はグレード 3 のぶどう膜炎の場合、BRAFTOVI の投与を最長 6 週間中断する。 ・改善した場合、同じ用量又は減量した用量で投与を再開する。 ・改善しない場合、BRAFTOVI の投与を中止する。
・グレード 4	BRAFTOVI の投与を中止する。
QTc 延長［警告及び使用上の注意（5.5）参照］	
・QTcF が 500 ms 超かつベースラインから 60 ms 以下の延長	QTcF が 500 ms 以下となるまで BRAFTOVI の投与を中断する。減量して投与を再開する。 ・2 回以上再発した場合は BRAFTOVI の投与を中止する。
・QTcF が 500 ms 超かつベースラインから 60 ms 超の延長	・BRAFTOVI の投与を中止する。
肝毒性	
・グレード 2 の AST 又は ALT 増加	BRAFTOVI の用量を維持する。 ・4 週間以内に改善しない場合、BRAFTOVI の投与を中断し、グレード 0～1 又は治療前／ベースライン値に改善した後に、同じ用量で投与を再開する。
・グレード 3 又は 4 の AST 又は ALT 増加	*その他の副作用*を参照。
皮膚（手足皮膚反応［HFSR］以外）	
・グレード 2	2 週間以内に改善しない場合、グレード 0～1 となるまで BRAFTOVI の投与を中断する。同じ用量で投与を再開する。
・グレード 3	グレード 0～1 となるまで BRAFTOVI の投与を中断する。初発は同じ用量、再発は減量した用量で投与を再開する。
・グレード 4	BRAFTOVI の投与を中止する。
その他の副作用（出血［警告及び使用上の注意（5.3）参照］及び HFSR を含む）[b]	
・再発でグレード 2 又は ・初発でグレード 3	BRAFTOVI の投与を最長 4 週間中断する。 ・グレード 0～1 又は治療前／ベースライン値に改善した場合、減量した用量で投与を再開する。 ・改善しない場合、BRAFTOVI の投与を中止する。
・初発でグレード 4	BRAFTOVI の投与を中止する、又は BRAFTOVI の投与を最長 4 週間中断する。 ・グレード 0～1 又は治療前／ベースライン値に改善した場合、用量を減量して投与を再開する。 ・改善しない場合、BRAFTOVI の投与を中止する。
・再発でグレード 3	BRAFTOVI の投与中止を検討する。
・再発でグレード 4	BRAFTOVI の投与を中止する。

a 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE） v 4.03.
b 以下に対しては binimetinib 又はセツキシマブとの併用療法での BRAFTOVI の用量調節は推奨しない：
新規の原発性皮膚悪性腫瘍；ぶどう膜炎、虹彩炎及び虹彩毛様体炎以外の眼障害；間質性肺疾患／肺臓炎；心機能障害；クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加；横紋筋融解症；静脈血栓塞栓症。

Binimetinib 又はセツキシマブの副作用に対する用量調節については各製剤の添付文書を適宜参照のこと。

2.6 強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤の併用時の用量調節

BRAFTOVI の投与期間中は、強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤の併用を避けること。強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤の併用が避けられない場合、表 4 に従って BRAFTOVI の用量を減量する。CYP3A4 阻害剤の投与終了から消失半減期の 3～5 倍の期間が経過した後に、CYP3A4 阻害剤の投与開始前の用量での BRAFTOVI の投与を再開する *[薬物相互作用（7.1）、臨床薬理（12.3）参照]*。

表 4：強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤の併用時に推奨される BRAFTOVI の減量

現在の 1 日投与量[a]	中程度の CYP3A4 阻害剤併用時の用量	強い CYP3A4 阻害剤併用時の用量
450 mg	225 mg（75 mg を 3 カプセル）	150 mg（75 mg を 2 カプセル）
300 mg	150 mg（75 mg を 2 カプセル）	75 mg
225 mg	75 mg	75 mg
150 mg	75 mg	75 mg[b]

[a] 表 1（悪性黒色腫）及び表 2（CRC）に示す推奨用量による副作用に対して推奨される BRAFTOVI の減量を参照

[b] 強い CYP3A4 阻害剤を併用投与した場合の BRAFTOVI の 75 mg 投与時の曝露量は、CYP3A4 阻害剤を併用せずに BRAFTOVI 150 mg を投与した場合よりも高く、CYP3A4 阻害剤を併用せずに BRAFTOVI 225 mg を投与した場合と同程度であると予想される。強い CYP3A4 阻害剤と BRAFTOVI 150 mg との併用時は、患者の有害事象を注意深く観察し、臨床的に判断すること。

3 剤形及び含量

カプセル：75 mg、硬ゼラチン、ベージュ色のキャップに図案化した「A」、白色のボディーに「LGX 75 mg」を表示

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 新規の原発性悪性腫瘍

BRAF 阻害剤の投与を受けた患者で新規の原発性悪性腫瘍（皮膚及び非皮膚）が観察されており、BRAFTOVI でも発現する可能性がある。

皮膚悪性腫瘍

COLUMBUS 試験で、BRAFTOVI と binimetinib の併用療法を受けた患者の 2.6%でケラトアカントーマ（KA）を含む皮膚扁平上皮癌（cuSCC）が発現し、1.6%で基底細胞癌が発現した。cuSCC/KA の初回発現までの期間の中央値は 5.8 カ月（範囲：1～9 カ月）であった*［副作用（6.1）参照］*。

BRAFTOVI の単剤療法を受けた患者では、患者の 8%で cuSCC/KA、1%で基底細胞癌、5%で新規の原発性悪性黒色腫が報告された。

BEACON CRC 試験では、CRC 患者の 1.4%に cuSCC/KA が発現し、BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法を受けた患者の 1.4%で新規の原発性悪性黒色腫が報告された。

投与開始前、投与期間中は 2 カ月ごと及び投与中止 6 カ月後まで皮膚科評価を実施する。疑わしい皮膚病変に対しては切除及び皮膚病理評価を行う。新規の原発性皮膚悪性腫瘍に対する用量調節は推奨しない。

非皮膚悪性腫瘍

BRAFTOVI はその作用機序から、遺伝子変異又は他の機序による RAS 活性化に伴い悪性腫瘍を促進する可能性がある*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。BRAFTOVI を投与中の患者に非皮膚悪性腫瘍の徴候や症状がないか観察すること。RAS 遺伝子変異陽性の非皮膚悪性腫瘍に対しては BRAFTOVI の投与を中止する［*用法及び用量（2.5）参照］*。

5.2 BRAF 野生型腫瘍における腫瘍促進

In vitro 試験で、BRAF 阻害剤に曝露した BRAF 野生型細胞における MAP キナーゼシグナル伝達の逆説的な活性化と細胞増殖の増大が証明されている。BRAFTOVI の投与を開始する前に BRAF V600E 又は V600K 遺伝子変異の存在を確認すること*［効能及び効果（1）、用法及び用量（2.1）参照］*。

5.3 出血

COLUMBUS 試験で、BRAFTOVI と binimetinib の併用療法を受けた患者の 19%に出血が認められた。グレード 3 以上の出血は患者の 3.2%で認められた。最も高頻度に認められた出血事象は消化管出血であり、直腸出血（4.2%）、血便排泄（3.1%）及び痔出血（1%）が含まれた。新規又は進行性の脳転移がある状況下での致死的な頭蓋内出血が患者の 1.6%で認められた。

BEACON CRC 試験では、BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法を受けた患者の 19%で出血が認められた。グレード 3 以上の出血は 1.9%で認められ、致死的な消化管出血は 0.5%で認められた。主な出血の事象は鼻出血（6.9%）、血便排泄（2.3%）及び直腸出血（2.3%）であった。

副作用の重症度に基づいて投与中断、減量又は投与中止を行う *[用法及び用量 (2.5)、副作用 (6.1) 参照]*。

5.4 ぶどう膜炎

BRAFTOVI と binimetinib の併用療法を受けた患者で、虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含むぶどう膜炎が報告されている。COLUMBUS 試験で、BRAFTOVI と binimetinib の併用療法を受けた患者におけるぶどう膜炎の発現率は 4%であった。

各来院時に視覚症状がないか評価する。視覚障害の新規発現や悪化がないか評価し、新規又は持続的な眼科所見を追跡するため、定期的に眼科評価を実施する。副作用の重症度に基づいて投与中断、減量又は投与中止を行う *[用法及び用量 (2.3)、副作用 (6.1) 参照]*。

5.5 QT 延長

BRAFTOVI による用量依存的な QTc 間隔延長が一部の患者で認められる *[臨床薬理 (12.2) 参照]*。COLUMBUS 試験で、BRAFTOVI と binimetinib の併用療法を受けた患者の 0.5%（1/192）で 500 ms 超への QTcF 延長が測定された。

既知の QT 延長症候群、臨床的に問題となる徐脈性不整脈、重症又はコントロール不良の心不全を有する患者や、QT 延長に対して他の医薬品の投与を受けている患者など、QTc 延長が既に認められる患者及び QTc 延長を発現する重大なリスクを有する患者を監視する。BRAFTOVI の投与前及び投与中の低カリウム血症及び低マグネシウム血症を補正する。500 ms 超の QTc に対して投与中断、減量又は投与中止を行う *[用法及び用量 (2.5)、副作用 (6.1) 参照]*。

5.6 胚・胎児毒性

BRAFTOVI はその作用機序から、妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼす可能性がある。推奨用量である 450 mg でのヒト曝露量の約 26 倍（ラット）及び 178 倍（ウサギ）の曝露量に相当する用量以上で、encorafenib はラット及びウサギで胚・胎児の発育変化を生じ、ウサギで堕胎作用を示した。これよりも低い用量での明らかな所見はなかった。

女性に胎児への潜在的なリスクを説明する。BRAFTOVI はホルモン避妊法を無効化する可能性があるため、生殖可能な女性に、BRAFTOVI の投与期間中及び最終投与後 2 週間は有効な非ホルモン避妊法を用いるよう指導する *［特定の患者集団への投与（8.1、8.3）参照］*。

5.7 BRAFTOVI の単剤療法に伴うリスク

BRAFTOVI の単剤療法では、BRAFTOVI と binimetinib の併用療法に比べて、ある特定の副作用のリスクが増加する。COLUMBUS 試験では、グレード 3 又は 4 の皮膚反応が、BRAFTOVI と binimetinib の併用療法を受けた患者の 2%で認められたのに対して、BRAFTOVI の単剤療法を受けた患者では 21%で認められた *［警告及び使用上の注意（5.1）、副作用（6.1）参照］*。

Binimetinib の投与を一時中断又は中止する場合、推奨に従い BRAFTOVI の用量を減量する *［用法及び用量（2.5）参照］*。

5.8 併用療法に伴うリスク

BRAFTOVI は binimetinib 又はセツキシマブとの併用療法での使用を適応とする。その他のリスク情報については binimetinib 又はセツキシマブの添付文書を参照のこと。

6 副作用

以下の副作用について本文書の別項に記載した。

- 新規の原発性悪性腫瘍 *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 出血 *［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*
- ぶどう膜炎 *［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*
- QT 延長 *［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*

6.1 臨床試験における使用経験

臨床試験はさまざまな実施条件のもとで実施され、ある薬剤の臨床試験で観察される副作用の発現率は他の薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率と直接的に比較することは不可能であり、実診療で観察される発現率を反映していない可能性もある。

BRAF V600E 又は V600K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫

無作為化非盲検実薬対照試験（COLUMBUS）で、BRAFTOVI（450 mg、1 日 1 回）と binimetinib（45 mg、1 日 2 回）の併用療法を受けた BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者 192 例における BRAFTOVI と binimetinib の併用療法の安全性が記述されている。

COLUMBUS 試験 *[臨床成績（14）参照]* では、ジルベール症候群、左室駆出率異常、QTc 延長（＞480 msec）、コントロール不良の高血圧の既往及び網膜静脈閉塞の既往又は合併を有する患者を除外した。曝露期間の中央値は、BRAFTOVI と binimetinib の併用療法を受けた患者で 11.8 カ月、ベムラフェニブの投与を受けた患者で 6.2 カ月であった。

BRAFTOVI と binimetinib の併用療法を受けた患者で最も高頻度（25%以上）に発現した副作用は、疲労、悪心、嘔吐、腹痛及び関節痛であった。

BRAFTOVI の投与中断に至った副作用は BRAFTOVI と binimetinib の併用療法を受けた患者の 30%で認められ、最も高頻度であったのは、悪心（7%）、嘔吐（7%）及び発熱（4%）であった。BRAFTOVI の減量に至った副作用は、BRAFTOVI と binimetinib の併用療法を受けた患者の 14%で認められ、最も高頻度であったのは関節痛（2%）、疲労（2%）及び悪心（2%）であった。BRAFTOVI と binimetinib の併用療法を受けた患者の 5%で BRAFTOVI の投与中止に至った副作用が発現した。最も高頻度であったのは、出血（2%）及び頭痛（1%）であった。

COLUMBUS 試験で特定された副作用及び臨床検査異常をそれぞれ表 5 及び表 6 に示す。表 5 に示したいずれの副作用に関して、COLUMBUS 試験のデザインは BRAFTOVI と binimetinib の併用療法をベムラフェニブと比較して副作用発現率の統計的有意差を証明することを目的としていない。

表 5：COLUMBUS 試験で BRAFTOVI と Binimetinib の併用療法を受けた患者の 10%以上に発現した副作用 [a]

副作用	BRAFTOVI と binimetinib の併用療法 N=192		ベムラフェニブ N=186	
	全グレード (%)	グレード 3 及び 4[b] (%)	全グレード (%)	グレード 3 及び 4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労[c]	43	3	46	6
発熱[c]	18	4	30	0

胃腸障害				
悪心	41	2	34	2
嘔吐[c]	30	2	16	1
腹痛[c]	28	4	16	1
便秘	22	0	6	1
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛[c]	26	1	46	6
ミオパチー[c]	23	0	22	1
四肢痛	11	1	13	1
皮膚および皮下組織障害				
過角化[c]	23	1	49	1
発疹[c]	22	1	53	13
皮膚乾燥[c]	16	0	26	0
脱毛症[c]	14	0	38	0
そう痒症[c]	13	1	21	1
神経系障害				
頭痛[c]	22	2	20	1
浮動性めまい[c]	15	3	4	0
末梢性ニューロパチー[c]	12	1	13	2
血管障害				
出血[c]	19	3	9	2

a 米国国立がん研究所 CTCAE v4.03 によるグレード。
b グレード 4 の副作用は BRAFTOVI と binimetinib の併用療法群での疲労（n=1）、そう痒症（n=1）及び発疹（n=1）のみであった。
c 関連する複数の基本語の複合。

BRAFTOVI の単剤療法では、BRAFTOVI と binimetinib の併用療法に比べて、ある特定の副作用のリスクが増加する。BRAFTOVI 300 mg、1 日 1 回経口投与の単剤療法を受けた患者では、BRAFTOVI と binimetinib の併用療法を受けた患者と比較して、以下の副作用が高率（5%以上）に観察された：手掌・足底発赤知覚不全症候群（51% vs. 7%）、過角化（57% vs. 23%）、皮膚乾燥（38% vs. 16%）、紅斑（16% vs. 7%）、発疹（41% vs. 22%）、脱毛症（56% vs. 14%）、そう痒症（31% vs. 13%）、関節痛（44% vs. 26%）、ミオパチー（33% vs. 23%）、背部痛（15% vs. 9%）、味覚異常（13% vs. 6%）、ざ瘡様皮膚炎（8% vs. 3%）。

BRAFTOVI と binimetinib の併用療法を受けた患者の 10%未満に発現したその他の臨床的に重要な副作用は以下のとおりである。

神経系障害:*顔面不全麻痺*

胃腸障害：*膵炎*

皮膚および皮下組織障害：*脂肪織炎*

免疫系障害：*薬物過敏症*

表 6：COLUMBUS 試験で BRAFTOVI と Binimetinib の併用療法を受けた患者の 10%以上に発現した臨床検査値異常（全グレード）[a]

臨床検査値異常	BRAFTOVI と binimetinib の併用療法 N=192		ベムラフェニブ N=186	
	全グレード (%)	グレード 3 及び 4 (%)	全グレード (%)	グレード 3 及び 4 (%)
血液学的検査				
貧血	36	3.6	34	2.2
白血球減少症	13	0	10	0.5
リンパ球減少症	13	2.1	30	7
好中球減少症	13	3.1	4.8	0.5
化学検査				
クレアチニン増加	93	3.6	92	1.1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	45	11	34	4.8
ALT 増加	29	6	27	2.2
AST 増加	27	2.6	24	1.6
高血糖	28	5	20	2.7
アルカリホスファターゼ増加	21	0.5	35	2.2
低ナトリウム血症	18	3.6	15	0.5
高マグネシウム血症	10	1.0	26	0.5

a　米国国立がん研究所 CTCAE v4.03 によるグレード。

<u>BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性の CRC</u>

無作為化非盲検実薬対照試験（BEACON CRC）では、BRAFTOVI（300 mg、1 日 1 回）とセツキシマブ（初回用量 400 mg/m^2、以降は 250 mg/m^2 を毎週投与）の併用療法を受けた BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性の CRC 患者 216 例における BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法の安全性を評価した。

BEACON CRC 試験 *[臨床試験（14.2）参照]* では、ジルベール症候群、左室駆出率異常、QTc 延長（＞480 msec）、コントロール不良の高血圧の既往及び網膜静脈閉塞の既往又は合併を有する患者を除外した。曝露期間の中央値は、BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法を受けた患者で 4.4 カ月、イリノテカン又は 5-フルオロウラシル（5-FU）/フォリン酸（FA）/イリノテカン（FOLFIRI）とセツキシマブの併用療法を受けた患者で 1.6 カ月であった。

BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法を受けた患者で最も高頻度（25%以上）に発現

した副作用は、疲労、悪心、下痢、ざ瘡様皮膚炎、腹痛、食欲減退、関節痛及び発疹であった。

BRAFTOVI の投与中断に至った副作用は BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法を受けた患者の 33%で認められ、最も高頻度であったのは、嘔吐（4%）、疲労（4%）、悪心（4%）、発熱（3%）及び下痢（3%）であった。BRAFTOVI の減量に至った副作用は、BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法を受けた患者の 9%で認められ、最も高頻度であったのは疲労（2%）、関節痛（2%）及び末梢性ニューロパチー（2%）であった。BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法を受けた患者の 10%（10 例）で BRAFTOVI の投与中止に至った副作用が認められたが、複数例（0.5%超）に認められた副作用はなかった。

BEACON CRC 試験で特定された副作用及び臨床検査異常をそれぞれ表 7 及び表 8 に示す。

表 7：BEACON CRC 試験で BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法を受けた患者の 10%以上に発現した副作用 [a]

副作用	BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法 N=216		イリノテカン＋セツキシマブ又は FOLFIRI＋セツキシマブ N=193	
	全グレード (%)	グレード 3 以上 [b] (%)	全グレード (%)	グレード 3 以上 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労 [c]	51	7	50	8
発熱 [c]	17	1	15	1
胃腸障害				
悪心	34	1	41	1
下痢 [c]	33	2	48	10
腹痛	30	4	32	5
嘔吐	21	1	29	3
便秘	15	0	18	1
代謝および栄養障害				
食欲減退	27	1	27	3
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛 [c]	27	1	3	0
ミオパチー [c]	15	1	4	0
四肢痛	10	0	1	0
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡様皮膚炎 [c]	32	1	43	3
発疹 [c]	26	0	26	2
そう痒症 [c]	14	0	6	0
メラノサイト性	14	0	0	0

母斑				
皮膚乾燥[c]	13	0	12	1
神経系障害				
頭痛[c]	20	0	3	0
末梢性ニューロパチー[c]	12	1	6	0
血管障害				
出血[c]	19	2	9	0
精神障害				
不眠症[c]	13	0	6	0

a 米国国立がん研究所 CTCAE v 4.03 に基づくグレード。
b BRAFTOVI とセツキシマブの併用投与群におけるグレード 4~5 の副作用はグレード 5 の出血のみであった（n=1）。
c 複数の関連する基本語の複合を表す。

表 8：BEACON CRC 試験で BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法を受けた患者の 10%以上（全グレード）に発現した臨床検査値異常[a]

臨床検査値異常[b]	BRAFTOVI とセツキシマブの併用療法		イリノテカン+セツキシマブ又は FOLFIRI+セツキシマブ	
	全グレード (%)	グレード 3 及び 4 (%)	全グレード (%)	グレード 3 及び 4 (%)
血液学的検査				
貧血	34	4	48	5
リンパ球減少症	24	7	35	5
活性化部分トロンボプラスチン時間増加	13	1	7	1
生化学検査				
低マグネシウム血症	19	0	22	1
アルカリホスファターゼ増加	18	4	30	7
ALT 増加	17	0	29	3
AST 増加	15	1	22	2
低カリウム血症	12	3	32	5
低ナトリウム血症	11	2	13	2

a 米国国立がん研究所 CTCAE v 4.03 に基づくグレード。
b ベースライン及び投与期間中に 1 回以上の臨床検査を受けた患者数に基づく。

7 薬物相互作用

7.1 BRAFTOVI への他剤の影響

強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤

BRAFTOVI と強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤の併用は、encorafenib の血漿中濃度を上昇させ、encorafenib の副作用を増強させる可能性がある *[臨床薬理 (12.3) 参照]*。

BRAFTOVI と強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤（グレープフルーツジュースを含む）の併用を避けること。強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤の併用が避けられない場合は、推奨に従い BRAFTOVI の用量を減量すること *[用法及び用量 (2.6) 参照]*。

強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤

BRAFTOVI と強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤の併用は、encorafenib の血漿中濃度を低下させ、encorafenib の有効性を減弱させる可能性がある *[臨床薬理 (12.3) 参照]*。強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤と BRAFTOVI の併用を避けること。

7.2 他剤への BRAFTOVI の影響

感受性の高い CYP3A4 基質

BRAFTOVI と CYP3A4 基質の併用は、これらの薬剤の毒性の増強又は有効性の減弱を招く可能性がある。

BRAFTOVI とホルモン避妊薬（CYP3A4 の基質）の併用は、ホルモン避妊薬の薬物濃度の低下及び有効性の減弱を招く可能性があるため、ホルモン避妊薬の使用を避けること *[特定の患者集団への投与 (8.3) 参照]*。

7.3 QT 間隔を延長する薬物

BRAFTOVI では用量依存的な QTc 間隔延長が認められる。QT/QTc 間隔延長の可能性が知られている医薬品と BRAFTOVI を避けること *[警告及び使用上の注意 (5.5)、臨床薬理 (12.2) 参照]*。

8 特定の患者集団への投与

8.1 妊婦

リスクの要約

BRAFTOVI はその作用機序から、妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼす可能性がある *[臨床薬理 (12.1) 参照]*。妊娠中の BRAFTOVI の投与に関する臨床データはない。動物生殖試験で、臨床用量である 450 mg でのヒト曝露量の約 26 倍（ラット）及び 178 倍（ウサギ）相当以上の用量で、encorafenib はラット及びウサギで胚・胎児の発育変化を生じ、ウサギで堕胎作用を示した。これよりも低い用量での明らかな所見はなかった *(デー*

タ参照）。妊婦に胎児への潜在的なリスクについて説明する。

米国の一般集団で、臨床的に確認された妊娠における主要な先天性欠損及び自然流産の背景リスクは、それぞれ2～4%及び15～20%と推定されている。

データ

動物データ

生殖毒性試験において、20 mg/kg/日の用量（450 mg、1 日 1 回の推奨臨床用量での濃度時間曲線下面積［AUC］に基づくヒト曝露量の約 26 倍）で、encorafenib を器官形成期のラットに投与したところ、母体毒性、胎児体重減少、及び全身骨格変異の発現率増加を示した。75 mg/kg/日の用量（450 mg、1 日 1 回の推奨臨床用量での AUC に基づくヒト曝露量の約 178 倍）で、encorafenib を器官形成期の妊娠ウサギに投与したところ、母体毒性、胎児体重減少、全身骨格変異の発現率増加及び全妊娠損失を含む着床後胚損失増加を示した。正式な胎盤移行試験は実施していないが、ラット及びウサギの胎児血漿の encorafenib 曝露量は母体曝露量のそれぞれ最大 1.7%及び 0.8%までであった。

8.2 授乳婦

リスクの要約

母乳中の encorafenib 又は代謝物の存在、母乳栄養児又は母乳産生への encorafenib の影響に関するデータはない。BRAFTOVI により母乳栄養児に重篤な副作用が現れる可能性があるため、BRAFTOVI の投与期間中及び最終投与後 2 週間は授乳しないよう女性に説明する。

8.3 生殖可能な女性及び男性

妊娠検査

BRAFTOVI の投与を開始する前に生殖可能な女性の妊娠状況を確認する *［特定の患者集団への投与（8.1）参照］*。

避妊

BRAFTOVI を妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼす可能性がある *［特定の患者集団への投与（8.1）参照］*。

女性

生殖可能な女性に BRAFTOVI の投与期間中及び最終投与後 2 週間は有効な避妊法を用

いるよう指導する。BRAFTOVI はホルモン避妊法を無効化する可能性があるため、非ホルモン避妊法を用いるよう患者に指導する *[薬物相互作用（7.2）参照]*。

不妊

男性

450 mg の臨床用量でのヒト曝露量の約 13 倍の用量での雄性ラットへの投与の結果に基づき、BRAFTOVI の投与は男性の生殖機能に影響を及ぼす可能性がある *[非臨床毒性（13.1）参照]*。

8.4 小児への投与

小児患者における BRAFTOVI の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

複数の臨床試験において BRAFTOVI（300 mg～600 mg、1 日 1 回）と binimetinib（45 mg、1 日 2 回）の併用療法を受けた BRAF 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者 690 例のうち、20%が 65～74 歳、8%が 75 歳以上であった *[臨床試験（14.1）参照]*。

BRAFTOVI（300 mg、1 日 1 回）とセツキシマブの併用療法を受けた BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性の CRC 患者 216 例のうち、29%（62 例）が 65～75 歳、9%（20 例）が 75 歳以上であった *[臨床試験（14.2）参照]*。

高齢患者における BRAFTOVI＋binimetinib 又は BRAFTOVI＋セツキシマブの併用療法の安全性及び有効性に、若年患者との差は全体として認められなかった。

8.6 肝機能障害

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）患者における BRAFTOVI の用量調節は推奨されない *[臨床薬理（12.3）参照]*。中等度（Child-Pugh 分類 B）又は重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者における推奨用量は確立されていない。

8.7 腎機能障害

軽度及び中等度の腎機能障害（CLcr 30～＜90 mL/min）患者における BRAFTOVI の用量調節は推奨されない *[臨床薬理（12.3）参照]*。重度の腎機能障害（CLcr＜30 mL/min）患者における推奨用量は確立されていない。

10 過量投与

1.6 外国における使用状況等に関する資料
エンコラフェニブ mCRC

Encorafenib の血漿蛋白結合率が 86%であることから、BRAFTOVI を過量投与した場合の治療に血液透析は無効と考えられる。

1.6.1.2　欧州添付文書（2020 年 6 月）の概要

1. 製品名／販売名

Braftovi 50 mg 硬カプセル

Braftovi 75 mg 硬カプセル

2. 成分・含量

Braftovi 50 mg 硬カプセル

硬カプセル 1 カプセル当たり encorafenib 50 mg を含有する。

Braftovi 75 mg 硬カプセル

硬カプセル 1 カプセル当たり encorafenib 75 mg を含有する。

賦形剤の一覧は 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

硬カプセル（カプセル）

Braftovi 50 mg 硬カプセル

カプセルのキャップは乳橙色、ボディーはベージュ色で、キャップには図案化した「A」のロゴが、ボディーには「LGX 50mg」が印字されており、カプセル長は約 22 mm である。

Braftovi 75 mg 硬カプセル

カプセルのキャップはベージュ色、ボディーは乳白色で、キャップには図案化した「A」、ボディーには「LGX 75mg」が印字されており、カプセル長は約 23 mm である。

4. 臨床的特性

4.1 適応症

Encorafenib は binimetinib との併用療法で、BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫成人患者の治療を適応とする（4.4 項及び 5.1 項を参照）。

Encorafenib はセツキシマブとの併用療法で、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性の CRC 患者の治療を適応とする（4.4 項及び 5.1 項を参照）。

4.2 用法・用量

Encorafenib の投与は、抗癌剤の使用に精通した医師の責任下で開始され、監督されなければならない。

悪性黒色腫

Encorafenib の推奨用量は、binimetinib との併用療法で、450 mg（75 mg を 6 カプセル）を 1 日 1 回経口投与とする。

CRC

Encorafenib の推奨用量は、セツキシマブとの併用療法で、300 mg（75 mg を 4 カプセル）を 1 日 1 回経口投与とする。

用量調節

悪性黒色腫

副作用を管理するうえで、減量、投与の中断及び中止が必要となる場合がある（表 1、表 3 及び表 4 を参照）。

Binimetinib の用量及び推奨される用量調節に関する情報は、binimetinib 欧州製品概要（SmPC）の 4.2 項を参照のこと。

Encorafenib を減量する場合の推奨用量を表 1 に示す。

表 1：Binimetinib との併用下で推奨される encorafenib 用量調節 - 悪性黒色腫

用量レベル	**Encorafenib の用量**（binimetinib と併用）
開始用量	450 mg 1 日 1 回
初回の減量	300 mg 1 日 1 回
2 回目の減量	200 mg 1 日 1 回
以降の用量調節	100 mg 1 日 1 回に減量した場合のデータは限られている。Encorafenib 100 mg 1 日 1 回に不耐性の患者の場合は encorafenib を永続的に中止する。

Encorafenib 450 mg 1 日 1 回の単剤投与は推奨されない。Encorafenib 450 mg を単剤投与した場合の忍容性は低いため、binimetinib を一次中断する場合は、binimetinib を中断している間、encorafenib を 300 mg 1 日 1 回に減量する［binimetinib SmPC の 4.2 項を参照］。Binimetinib を永続的に中止する場合は、encorafenib も中止すること。

Encorafenib を一時的に中断する場合（表 3 及び表 4 参照）は、binimetinib も中断する。Encorafenib を永続的に中止する場合は、binimetinib も中止すること。

治験薬との因果関係を否定できない毒性が認められた場合は、encorafenib 及び binimetinib を減量、休薬又は中止すること。Binimetinib が主な原因となる以下の副作用、網膜色素上皮剥離（RPED）、網膜静脈閉塞（RVO）、間質性肺疾患/肺臓炎、心機能不全、クレアチンホスホキナーゼ（CK）増加及び横紋筋融解症、並びに静脈血栓塞栓症（VTE）のいずれかの毒性が発現した場合には、binimetinib のみ用量調節が必要である。Binimetinib の用量及び推奨される用量調節に関する情報は、binimetinib SmPC の 4.2 項を参照のこと。

CRC

副作用を管理するうえで、減量、投与の中断及び中止が必要となる場合がある（表 2、表 3 及び表 4 を参照）。セツキシマブの用量及び推奨される用量調節に関する情報は、セツキシマブ SmPC の 4.2 項を参照のこと。

Encorafenib を減量する場合の推奨用量を表 2 に示す。

表 2：セツキシマブとの併用下で推奨される encorafenib の用量調節 - CRC

用量レベル	**Encorafenib の用量（セツキシマブとの併用）**
開始用量	300 mg 1 日 1 回
初回の減量	225 mg 1 日 1 回
2 回目の減量	150 mg 1 日 1 回

Encorafenib の投与を永続的に中止する場合は、セツキシマブの投与を中止すること。セツキシマブの投与を永続的に中止する場合、encorafenib の投与を中止すること。

悪性黒色腫及びCRC

副作用が発現した場合の用量調節を表 3 及び表 4 に示す。

新規の原発性皮膚悪性腫瘍：Encorafenib の用量調節は不要である。

新規の原発性非皮膚 RAS 遺伝子変異陽性悪性腫瘍：Encorafenib の永続的中止を検討する。

表 3：特定の副作用に対して推奨される encorafenib（binimetinib 又はセツキシマブと併用）の用量調節

副作用の重症度 [a]	**Encorafenib**
皮膚反応	

• グレード2	Encorafenib を継続する。 発疹が増悪した又は治療開始後 2 週間以内に改善しない場合は、グレード 0 又は 1 に回復するまで encorafenib を中断した後、同一用量で再開する。
• グレード3	グレード 0 又は 1 に改善するまで encorafenib を中断した後、初発の場合は同一用量で再開し、グレード 3 の反応の再発の場合は減量して再開する。
• グレード4	Encorafenib を永続的に中止する。
手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPES）	
• グレード2	Encorafenib を継続し、局所療法などの支持療法を施す。 支持療法を施しても 2 週間以内に改善しない場合は、グレード 0 又は 1 に回復するまで encorafenib を中断した後、同一用量で又は減量して再開する。
• グレード3	Encorafenib を中断し、局所療法などの支持療法を施し、週 1 回患者を再評価する。 グレード 0 又は 1 に回復したら、encorafenib を同一用量で又は減量して再開する。
虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含むぶどう膜炎	
• グレード1～3	グレード 1 又は 2 のぶどう膜炎が特定の眼科治療（局所療法など）に反応しない場合又はグレード 3 のぶどう膜炎の場合、encorafenib を中断し、2 週間以内に眼科的モニタリングリングを継続的に実施する。 グレード 1 のぶどう膜炎がグレード 0 に改善した場合は、同一用量で投与を再開する。 グレード 2 又は 3 のぶどう膜炎がグレード 0 又は 1 に改善した場合は、減量して投与を再開する。 6 週間以内に改善が認められない場合、眼科的モニタリングを再度実施し、encorafenib の投与を中止すること。
• グレード4	Encorafenib を永続的に中止し、眼科的モニタリングによる経過観察を実施する。
QTc 延長	
• QTcF が 500 ms 超で、治療前の値からの変化量が 60 ms 以下	Encorafenib を中断する（モニタリングに関しては 4.4 項を参照）。 QTcF が 500 ms 以下の場合、encorafenib を減量して再開する。 複数回にわたり再発する場合は encorafenib を中止する。
• QTcF が 500 ms 超で、治療前の値から 60 ms 超延長	Encorafenib を永続的に中止する（モニタリングに関しては 4.4 項を参照）。
肝機能検査値異常	
• グレード 2 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の基準値上限（ULN）の 3 倍超～5 倍以下の値	Encorafenib を継続する。 4 週間以内に回復しない場合は、グレード 0 若しくは 1、又は治療前／ベースライン値に回復するまで encorafenib を中断した後、同一用量で再開する。
• グレード 3 の初発（AST 又は ALT が ULN の 5 倍超及び血中ビリルビンが ULN の 2 倍超）	Encorafenib を最長 4 週間中断する。 • グレード 0 若しくは 1、又はベースライン値に改善した場合は、減量して再開する。 • 改善しない場合は、encorafenib を永続的に中止する。

• グレード4の初発（AST又はALTがULNの20超）	Encorafenibを最長4週間中断する。 • グレード0若しくは1、又はベースライン値に改善した場合は、減量して再開する。 • 改善しない場合は、encorafenibを永続的に中止する。 又は、encorafenibを永続的に中止する。
• グレード3の再発（AST又はALTがULNの5倍超及び血中ビリルビンがULNの2倍超）	Encorafenibの永続的中止を検討する。
• グレード4の再発（AST又はALTがULNの20超）	Encorafenibを永続的に中止する。

[a]米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）v 4.03

表 4：その他の副作用に対して推奨される encorafenib（binimetinib 又はセツキシマブと併用）の用量調節

副作用の重症度	Encorafenib
• 再発又は許容できないグレード2の副作用 • グレード3の副作用の初発	Encorafenibを最長4週間中断する。 • グレード0若しくは1、又はベースライン値に改善した場合は減量して再開する。 • 回復しない場合は、encorafenibを永続的に中止する。
• グレード4の副作用の初発	Encorafenibを最長4週間中断する。 • グレード0若しくは1、又はベースライン値に改善した場合は減量して再開する。 • 回復しない場合は、encorafenibを永続的に中止する。 又は、encorafenibを永続的に中止する。
• グレード3の副作用の再発	Encorafenibの永続的中止を検討する。
• グレード4の副作用の再発	Encorafenibを永続的に中止する。

投与期間

患者が効果を得られなくなるまで、又は許容できない毒性が発現するまで投与を継続する。

飲み忘れ

Encorafenibの服用を失念した場合は、次回投与までの時間が12時間を超える場合のみ服用する。

嘔吐

Encorafenibを服用後に患者が嘔吐した場合、再投与は行わず、次回投与を予定どおり行う。

特別な患者集団

高齢患者

65 歳以上の患者に対して用量調節は不要である（5.2 項を参照）。

肝機能障害

軽度から重度の肝機能障害患者では、encorafenib 曝露量が増加する可能性がある（5.2 項を参照）。

軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）には、encorafenib を 300 mg 1 日 1 回に減量して慎重に投与する。

中等度（Child-Pugh 分類 B）又は重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者に対する投与は推奨されない。

腎機能障害

母集団薬物動態解析の結果によると、軽度又は中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要である。重度腎機能障害患者に encorafenib を投与した臨床データはないため、用量調節が必要かどうかを判断することはできない。重度腎機能障害患者には、encorafenib を慎重に投与すべきである（4.4 項及び 5.2 項を参照）。

小児患者

小児患者及び青年期患者における encorafenib の安全性及び有効性は確立していない。利用可能なデータはない。

用法

Braftovi は経口剤である。同剤は水と一緒にカプセルのまま嚥下する。摂食に関係なく服用できる。Encorafenib はグレープフルーツジュースと一緒に服用してはならない（4.4 項及び 4.5 項を参照）。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に挙げる賦形剤のいずれかに対する過敏症がある患者

4.4 重大な基本的注意及び慎重投与

Encorafenib は binimetinib（BRAF V600 遺伝子変異陽性の根治切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者）と併用又はセツキシマブ（BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性の CRC 患者）との併用で投与する。Binimetinib 又はセツキシマブ投与時の警告及び注意に関する詳

細情報は、binimetinib SmPC 又はセツキシマブ SmPC の 4.4 項を参照のこと。

BRAF 遺伝子変異検査

Encorafenib を投与する前に、バリデーションが確認された検査法を用いて、患者が BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫か、BRAF V600 遺伝子変異陽性の転移性の CRC 患者であることを確認する。Encorafenib の有効性及び安全性は、BRAF V600E 遺伝子変異及び V600K 遺伝子変異を発現している悪性黒色腫、又は BRAF V600E 遺伝子変異を発現している CRC 患者でのみ確立されている。BRAF 野生型悪性黒色腫患者又は BRAF 野生型 CRC 患者には encorafenib を投与してはならない。

BRAF 阻害剤の投与後に疾患進行が認められた患者に対する encorafenib と binimetinib の併用投与

BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫に対して過去に BRAF 阻害剤を投与し、疾患進行が認められた患者については、encorafenib と binimetinib を併用投与したデータは限られている。これらのデータによると、このような患者では encorafenib と binimetinib の併用療法の有効性は低い。

脳転移を有する患者に対する encorafenib と binimetinib の併用投与

脳転移を有する BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者については、encorafenib と binimetinib を併用投与した場合の有効性に関するデータは限られている（5.1 項を参照）。

左室機能不全（LVD）

Encorafenib と binimetinib の併用投与によって、症候性又は無症候性の駆出率低下と定義される LVD が報告されている。

左室駆出率（LVEF）評価を実施する際は心エコー又はマルチゲート（MUGA）スキャンを用い、encorafenib と binimetinib の投与開始前、投与開始後 1 カ月、以降の投与期間中は約 3 カ月ごと、ただし臨床的に必要な場合は更に高頻度で行うことが推奨される。治療期間中に LVD が発現した場合は、binimetinib SmPC の 4.2 項を参照のこと。

ベースライン時の LVEF が 50%未満又は施設基準値下限を下回る患者については、encorafenib と binimetinib を併用投与した場合の安全性は確立されていない。したがって、これらの患者には binimetinib を慎重に投与し、左室機能不全の症状、グレード 3～4 の

LVEF 低下又はベースラインから 10%以上の LVEF の絶対的低下が認められた場合は binimetinib と encorafenib の投与を中止し、回復するまで 2 週ごとに LVEF を評価する。

出血

Encorafenib 投与によって、重大な出血性事象などの出血を生じる可能性がある（4.8 項を参照）。

抗凝固剤及び抗血小板剤を併用した場合、出血リスクが上昇する可能性がある。グレード 3 以上の出血性事象が発現した場合及び臨床的に必要と考えられる場合は、投与中断又は投与中止によって対処する（4.2 項の表 4 を参照）。

眼毒性

Encorafenib 投与によって、ぶどう膜炎、虹彩炎及び虹彩毛様体炎などの眼毒性が発現する可能性がある。Encorafenib と binimetinib を併用投与した患者では RPED の発現も報告されている（4.8 項を参照）。

各来院時に視覚障害の新規発症又は増悪について評価する。中心視野狭窄、霧視、視力喪失など視覚障害の新規発症又は増悪が認められた場合は、眼科学的検査を速やかに実施することが推奨される。

治療期間中に虹彩毛様体炎及び虹彩炎を含むぶどう膜炎が発現した場合は、4.2 項を参照のこと。

治療期間中に患者が RPED 又は RVO を発現した場合は、指針として binimetinib SmPC の 4.2 項を参考にすること。

QT 延長

BRAF 阻害剤を投与した患者で QT 延長が観察されている。Encorafenib 投与時の QT 延長を詳細に評価した QT 試験は実施していない。

総じて、encorafenib を単剤投与した場合、心拍数の軽度上昇が認められる可能性がある。Encorafenib と binimetinib を推奨用量で投与した複数の併用投与試験及び encorafenib の単剤投与試験の結果から、encorafenib 投与によって QTc 間隔がわずかに延長する可能性が示唆される（5.1 項を参照）。

臨床的に重要な曝露量依存性の QT 延長を否定するにはデータが十分ではない。QT 延長のリスクがあるため、治療開始前及び治療期間中にはマグネシウムやカリウムなどの血清電解質異常を補正し、QT 延長のリスク因子（うっ血性心不全、徐脈性不整脈など）を制御することが推奨される。

心電図（ECG）による評価は、encorafenib の投与開始前、投与開始後 1 カ月、以降の投与期間中は約 3 カ月ごと、ただし臨床的に必要な場合は更に高頻度で実施することが推奨される。QTc 延長が認められた場合は、encorafenib を減量、投与中断又は投与中止するとともに、電解質異常の補正及びリスク因子の制御により対処することができる（4.2 項を参照）。

新たな原発性悪性腫瘍

BRAF 阻害剤を投与した患者では新たな原発性悪性腫瘍（皮膚悪性腫瘍及び非皮膚悪性腫瘍）が認められており、encorafenib を投与した場合にも発現する可能性がある（4.8 項を参照）。

皮膚悪性腫瘍

Encorafenib などの BRAF 阻害剤を投与した患者で、ケラトアカントーマなどの皮膚扁平上皮癌（cuSCC）をはじめとする皮膚悪性腫瘍が観察されている。Encorafenib などの BRAF 阻害剤を投与した患者で、新規の原発性悪性黒色腫が観察されている（4.8 項を参照）。

Encorafenib を投与する際は、治療開始前に皮膚科学的評価を実施し、治療期間中及び治療中止後 6 カ月までは 2 カ月ごとに皮膚科学的評価を実施する。疑わしい皮膚病変が認められる場合は、皮膚科学的に切除して皮膚病理学的検査を実施する。新たな皮膚病変が出現した場合は直ちに医師に連絡するよう、患者を指導する。Encorafenib は用量調節せずに継続する。

非皮膚悪性腫瘍

Encorafenib はその作用機序から、遺伝子変異などの機序を介した RAS 活性化に伴い悪性腫瘍を進行させる可能性がある。患者に encorafenib を投与する場合は、臨床上の必要性に応じて、頭頸部検査、胸部／腹部コンピュータ断層撮影（CT）、肛門部及び骨盤部の検査（女性の場合）並びに全血算を、投与開始前、投与期間中及び治療終了時に実施する。

患者が RAS 遺伝子変異陽性の非皮膚悪性腫瘍を発現した場合は、encorafenib の永続的中止を検討する。RAS 遺伝子変異陽性の悪性腫瘍の既往歴又は現病歴を有する患者については、encorafenib を投与する前にベネフィットとリスクを慎重に検討する。

肝機能検査値異常

Encorafenib 投与によって、AST 及び ALT の増加を含む肝機能検査値異常が観察されている（4.8 項を参照）。Encorafenib を投与する場合は、投与開始前、投与開始後最初の 6 カ月間は月 1 回以上、その後は臨床上の必要性に応じて、肝機能検査値をモニタリングすること。肝機能検査値異常が認められた場合は、投与中断、減量又は投与中止によって対処する（4.2 項を参照）。

肝機能障害

Encorafenib は主に肝臓において代謝及び排泄されるため、軽度から重度の肝機能障害患者では、患者間でばらつきがみられるものの、encorafenib の曝露量が増加する可能性がある（5.2 項を参照）。

臨床データが存在しないため、中等度又は重度の肝機能障害患者への encorafenib 投与は推奨されない。

軽度肝機能障害の患者には、encorafenib を 300 mg 1 日 1 回にして慎重に投与する（4.2 項を参照）。

軽度肝機能障害の患者では、encorafenib に関連する毒性をより注意深くモニタリングすることが推奨されるため、治療期間中は臨床検査や肝機能検査などを行い、また臨床的に必要な場合は ECG を実施する。

腎機能障害

重度腎機能障害患者に関するデータはない（4.2 項及び 5.2 項を参照）。重度腎機能障害患者には encorafenib を慎重に投与する。Encorafenib を単剤投与した場合及び binimetinib 又はセツキシマブと併用投与した場合に、クレアチニン増加が多数報告されている。急性腎障害や腎機能障害などの腎不全症例では、嘔吐や脱水を伴うことが多い。その他の要因として糖尿病や高血圧などが挙げられる。臨床上の必要性に応じて血中クレアチニンをモニタリングし、クレアチニン増加が認められた場合は用量調節又は投与中止によって対処する（4.2 項の表 4 を参照）。治療期間中は必ず十分な水分補給を行う。

Encorafenib に対する他の薬剤の影響

Encorafenib の投与期間中は強力な CYP3A 阻害剤の併用を避けるべきである。強力な CYP3A 阻害剤を併用する必要がある場合は、患者の安全性を注意深くモニタリングする（4.5 項を参照）。

中程度の CYP3A 阻害剤を encorafenib と併用には注意が必要である。

4.5 他剤との相互作用及びその機序

Encorafenib に対する他剤の影響

Encorafenib は主に CYP3A4 によって代謝される。

CYP3A4 阻害剤

健康被験者に中程度の CYP3A4 阻害剤（ジルチアゼム）及び強力な CYP3A4 阻害剤（ポサコナゾール）を encorafenib 単剤と併用投与した結果、血中濃度−時間曲線下面積（AUC）はそれぞれ 2 倍及び 3 倍に増加し、encorafenib の最高血中濃度（Cmax）はそれぞれ 44.6%及び 68.3%上昇した。

モデルに基づいた予測では、ポサコナゾールを反復投与した場合の AUC は同程度（3 倍に増加）で、Cmax はわずかに上昇する（2.7 倍の上昇）ことが示唆される。ケトコナゾールを投与した場合は、encorafenib 450 mg 又は 300 mg を 1 日 1 回投与した時に、AUC は約 5 倍に増加し、Cmax は 3〜4 倍に上昇すると予測された。

したがって、encorafenib と強力な CYP3A4 阻害剤の併用は避けるべきである（encorafenib の曝露量が増加し、毒性が発現する可能性が高まるため。5.2 項を参照）。強力な CYP3A4 阻害剤の例としては、リトナビル、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、ボサコナゾール、グレープフルーツジュースなどが挙げられるが、これらに限定されない。やむを得ず強力な CYP3A 阻害剤を併用する場合は、患者の安全性を注意深くモニタリングする。

中程度の CYP3A4 阻害剤を併用する場合は注意が必要である。中程度の CYP3A4 阻害剤の例としては、アミオダロン、エリスロマイシン、フルコナゾール、ジルチアゼム、アンプレナビル、イマチニブなどが挙げられるが、これらに限定されない。Encorafenib を中程度の CYP3A 阻害剤と併用する場合は、患者の安全性を注意深くモニタリングする。

CYP3A4 誘導剤

Encorafenib と CYP3A4 誘導剤の併用投与について臨床試験では評価していない。しかし、CYP3A4 誘導剤の併用により、encorafenib の曝露量が低下し、有効性が低下する可能性がある。中程度又は強力な CYP3A4 誘導剤の例としては、カルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン、セントジョーンズワートなどが挙げられるが、これらに限定されない。CYP3A の誘導作用が認められない又は誘導作用が極めて弱い他の薬剤への代替を検討する。

他の薬剤に対する encorafenib の影響

CYP 基質

Encorafenib は CYP3A4 の阻害剤であり、誘導剤でもある。CYP3A4 の基質（ホルモン避妊薬など）と併用した場合、基質となる薬剤の毒性が高まる又は効力が低下する可能性がある。Encorafenib を CYP3A4 の基質となる薬剤と併用する場合には注意が必要である。Encorafenib は UGT1A1 阻害剤である。UGT1A1 の基質となる薬剤（ラルテグラビル、アトルバスタチン、ドルテグラビルなど）と併用する場合は、これらの薬剤の曝露量が増加する可能性があるため、注意が必要である。

Binimetinib に対する encorafenib の影響

Encorafenib は比較的強力な UGT1A1 の可逆的阻害剤であるが、binimetinib と encorafenib を併用投与しても binimetinib の曝露量に臨床的な差は認められなかった。

トランスポーター基質

Encorafenib は複数のトランスポーターを阻害する可能性がある。腎臓トランスポーター OAT1、OAT3、OCT2 の基質となる薬剤（フロセミド、ペニシリンなど）、肝臓トランスポーターOATP1B1、OATP1B3、OCT1 の基質となる薬剤（アトルバスタチン、ボセンタンなど）、BCRP の基質となる薬剤（メトトレキサート、ロスバスタチンなど）及び P-gp の基質となる薬剤（ポサコナゾールなど）の曝露量が増加する可能性があるため、併用時には注意が必要である。

4.6　受精能、妊娠及び授乳

<u>妊娠の可能性がある女性／女性の避妊</u>

妊娠の可能性がある女性は、encorafenib の投与期間中及び最終投与から 1 カ月以上、効果的な避妊法を実施しなければならない。Encorafenib 投与によってホルモン避妊薬の効果が低下する可能性がある（4.5 項を参照）。このため、ホルモン避妊薬を使用している女性患者に対しては、encorafenib の投与期間中及び最終投与から 1 カ月以上は、バリア法（コンドームなど）などの避妊法を追加する又は別の避妊法に切り替えるよう助言する。

<u>妊娠</u>

妊娠女性に encorafenib を投与したデータはない。動物実験では生殖毒性が認められている（5.3 項を参照）。

妊婦及び避妊法を実施していない妊娠する可能性のある女性には、encorafenib 投与は推奨されない。妊娠中に encorafenib を投与する場合、又は encorafenib の投与期間中に患者

が妊娠した場合は、胎児への危険性について患者に説明すること。

授乳

ヒトにおいてencorafenib又はその代謝物が乳汁中に移行するかどうかは不明である。新生児／乳児に対するリスクは否定できない。子に対する授乳のベネフィットと母に対する治療のベネフィットを考慮して、授乳を中止するかencorafenib療法を中止するか判断しなければならない。

受精能

ヒトの受精能に対する encorafenib の影響に関するデータはない。動物実験によると、encorafenib は雄の生殖能に影響する可能性がある（5.3 項を参照）。この知見の臨床的関連性は不明であるため、精子形成障害の潜在的リスクについて男性患者に伝えること。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

Encorafenib が自動車運転及び機械操作に及ぼす影響は少ない。臨床試験では、encorafenib を投与した患者に視覚障害が報告されている。視覚障害又は自動車運転若しくは機械操作に影響を及ぼす可能性があるその他の副作用が認められた場合は、自動車運転又は機械操作を行わないよう患者に助言する（4.4 項及び 4.8 項を参照）。

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの要約

2 つの第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 及び CLGX818X2109）及び 1 つの第Ⅲ相試験（CMEK162B2301、Part 1）を基に、BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者 274 例（以下、併合 Combo 450 集団と呼ぶ）に encorafenib（450 mg、1 日 1 回内服）と binimetinib（45 mg、1 日 2 回内服）を併用投与した場合の安全性を評価した。切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者（n=274）に推奨用量の encorafenib と binimetinib を投与した場合に最も高頻度（25%以上）に発現した副作用は、疲労、悪心、下痢、嘔吐、網膜剥離、腹痛、関節痛、血中 CK 増加及び筋肉痛であった。

第Ⅲ相試験（CMEK162B2301、Part 2）を基に、BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者 257 例（以下、Combo 300 群と呼ぶ）に encorafenib（300 mg、1 日 1 回内服）と binimetinib（45 mg、1 日 2 回内服）を併用投与した場合の安全性を評価した。Encorafenib 300 mg を binimetinib と併用した場合に最も高頻度（25%以上）に

発現した副作用は、疲労、悪心及び下痢であった。

Encorafenib（300 mg、1 日 1 回内服）単剤投与の安全性プロファイルは、BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性悪性黒色腫患者 217 例（以下、併合 encorafenib 300 集団と呼ぶ）のデータに基づいている。併合 encorafenib 300 集団で最も高頻度（25%以上）に発現した副作用は、過角化、脱毛症、PPES、疲労、発疹、関節痛、皮膚乾燥、悪心、筋肉痛、頭痛、嘔吐及びそう痒症であった。

第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302）を基に、BRAF V600E 遺伝子変異陽性の転移性の CRC 患者 216 例に encorafenib（300 mg、1 日 1 回内服）とセツキシマブ（SmPC に従って投与）を併用投与した場合の安全性を評価した。この集団で最も高頻度（25%以上）に発現した副作用は、疲労、悪心、下痢、ざ瘡様皮膚炎、腹痛、関節痛／筋骨格痛、食欲減退、発疹及び嘔吐であった。

いずれかの副作用によるすべての治験薬の投与中止率は、encorafenib 300 mg とセツキシマブを併用投与した患者の 1.9%であった。

副作用の一覧表

下表に MedDRA 器官別大分類による副作用一覧を示す。発現頻度は極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、極めてまれ（1/10,000 未満）及び不明（入手データからは推定不能）で表した。

各頻度の分類内では、重症度が高い順に副作用を挙げた。

表 5：副作用

1.6 外国における使用状況等に関する資料
エンコラフェニブ mCRC

頻度	Encorafenib 300 mg 単剤投与（n=217）	Encorafenib 450 mg と binimetinib の併用投与（n=274）	Encorafenib 300 mg とセツキシマブの併用投与（n=216）
良性、悪性および詳細不明の新生物			
極めて高頻度	皮膚乳頭腫* メラノサイト性母斑		メラノサイト性母斑
高頻度	cuSCC[a] 新規の原発性悪性黒色腫*	cuSCC[a] 基底細胞癌* 皮膚乳頭腫*	cuSCC[a] 皮膚乳頭腫* 新規の原発性悪性黒色腫*
低頻度	基底細胞癌		基底細胞癌
血液およびリンパ系障害			
極めて高頻度		貧血	
免疫系障害			
高頻度	過敏症[b]	過敏症[b]	過敏症[b]
代謝および栄養障害			
極めて高頻度	食欲減退		食欲減退
精神障害			
極めて高頻度	不眠症		不眠症
神経系障害			
極めて高頻度	頭痛* 末梢性ニューロパチー* 味覚異常*	末梢性ニューロパチー* 浮動性めまい* 頭痛*	末梢性ニューロパチー* 頭痛*
高頻度	顔面不全麻痺[c]	味覚異常*	浮動性めまい* 味覚異常
低頻度		顔面不全麻痺[c]	
眼障害			
極めて高頻度		視覚障害* RPED*	
高頻度		ぶどう膜炎*	
低頻度	ぶどう膜炎*		
心臓障害			
高頻度	上室性頻脈[d]	LVD[h]	上室性頻脈[d]
血管障害			
極めて高頻度		出血[i] 高血圧*	出血[i]
高頻度		VTE[j]	
胃腸障害			
極めて高頻度	悪心 嘔吐* 便秘	悪心 嘔吐* 便秘 腹痛* 下痢*	悪心 嘔吐 便秘 腹痛* 下痢*
高頻度		大腸炎[k]	
低頻度	膵炎*	膵炎*	膵炎*
皮膚および皮下組織障害			
極めて高頻度	PPES 過角化*	過角化* 発疹*	ざ瘡様皮膚炎* 発疹*

	発疹* 皮膚乾燥* そう痒症* 脱毛症* 紅斑[e] 皮膚色素過剰*	皮膚乾燥* そう痒症* 脱毛症*	皮膚乾燥* そう痒症*
高頻度	ざ瘡様皮膚炎* 皮膚剥脱[f] 光線過敏症*	ざ瘡様皮膚炎* PPES 紅斑* 脂肪織炎* 光過敏症*	皮膚色素過剰 PPES 過角化* 脱毛症 紅斑[e]
低頻度			皮膚剥脱[f]
筋骨格系および結合組織障害			
極めて高頻度	関節痛* 筋肉痛[g] 四肢痛 背部痛	関節痛* 筋障害／筋肉痛[l] 四肢痛 背部痛	関節痛／筋骨格痛* ミオパチー／筋障害* 四肢痛 背部痛
高頻度	関節炎*		
低頻度		横紋筋融解症	
腎および尿路障害			
高頻度	腎不全*	腎不全*	腎不全*
一般・全身障害および投与部位の状態			
極めて高頻度	疲労* 発熱*	疲労* 発熱* 末梢性浮腫[m]	疲労* 発熱*
臨床検査			
極めて高頻度	γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加*	血中 CPK 増加 γ－GGT 増加* トランスアミナーゼ上昇*	
高頻度	トランスアミナーゼ上昇* 血中クレアチニン増加* リパーゼ増加	血中アルカリホスファターゼ増加 血中クレアチニン増加* アミラーゼ増加 リパーゼ増加	血中クレアチニン増加* トランスアミナーゼ上昇*
低頻度	アミラーゼ増加		

*2 つ以上の基本語を統合した用語
[a]ケラトアカントーマ、扁平上皮癌を含む
[b]血管浮腫、薬物過敏症、過敏症、過敏性血管炎、蕁麻疹、アナフィラキシー反応を含む
[c]顔面神経障害、顔面麻痺、顔面不全麻痺を含む
[d]期外収縮及び洞性頻脈を含む
[e]紅斑、全身紅斑、足底紅斑を含む
[f]剥脱性皮膚炎、皮膚剥脱、剥脱性発疹を含む
[g]筋肉痛、筋肉疲労、筋損傷、筋痙縮、筋力低下を含む
[h]左室機能不全、駆出率減少、心不全、駆出率異常を含む
[i]脳出血など様々な部位の出血を含む
[j]肺塞栓症、深部静脈血栓症、塞栓症、血栓性静脈炎、表在性血栓性静脈炎及び血栓症を含む
[k]大腸炎、潰瘍性大腸炎、腸炎及び直腸炎を含む
[l]筋肉痛、筋力低下、筋痙縮、筋損傷、ミオパチー、筋炎を含む
[m]体液貯留、末梢性浮腫、限局性浮腫を含む

CMEK162B2301 試験の Part 2 で encorafenib 300 mg 1 日 1 回と binimetinib 45 mg 1 日 2 回（Combo 300）を併用投与した結果、併合 Combo 450 集団と比較して、貧血、末梢性ニューロパチー、出血、高血圧及びそう痒症（高頻度）、並びに大腸炎、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加（低頻度）の副作用発現頻度が低かった。

特定の副作用の説明

皮膚悪性腫瘍

皮膚扁平上皮癌

悪性黒色腫

併合 Combo 450 集団では、ケラトアカントーマなどの cuSCC が 3.3%（9/274）で観察された。cuSCC（全グレード）の初回発現までの期間の中央値は 6.5 カ月であった（1.0～22.8 カ月）。

併合 encorafenib 300 集団の 7.4%（16/217）で cuSCC が報告された。第Ⅲ相試験（CMEK162B2301）で cuSCC を発現した患者では、cuSCC（全グレード）初回発現までの期間の中央値は 2.3 カ月であった（0.3～12.0 カ月）。

CRC

Encorafenib 300 mg とセツキシマブの併用投与を受けた患者では、ケラトアカントーマを含む cuSCC が患者の 1.4%（3/216）に認められた。これら 3 例の患者における cuSCC（全グレード）初回発現までの期間の中央値は 0.5、0.6 及び 3.6 カ月であった。

新たな原発性悪性黒色腫

悪性黒色腫

併合 encorafenib 300 集団の 4.1%（9/217）で新たな原発性悪性黒色腫が認められ、このうちグレード 1 が 1.4%（3/217）、グレード 2 が 2.1%（4/217）、グレード 3 が 0.5%（1/217）、グレード 4 が 0.5%（1/217）であった。

CRC

Encorafenib 300 mg とセツキシマブの併用投与を受けた患者では、患者の 1.9%（4/216）に新たな原発性悪性黒色腫が発現し、グレード 2 が患者の 0.9%（2/216）に、グレード 3 が患者の 0.9%（2/216）であった。

眼に関する事象

悪性黒色腫

併合 Combo 450 集団の 4.4%（12/274）でぶどう膜炎が報告され、このうちグレード 1 が 0.4%（1/274）、グレード 2 が 3.6%（10/274）、グレード 3 が 0.4%（1/274）であった。霧視、視力低下などの視覚障害が 21.5%（59/274）で認められた。概して、ぶどう膜炎及び視覚障害は可逆性であった。

RPED が 29.6%（81/274）で認められ、大部分はグレード 1～2 で、グレード 3 は 1.8%（5/274）であった。

CMEK162B2301 試験の Part 2 では、Combo 300 群の 12.5%（32/257）で RPED が観察され、0.4%（1/257）がグレード 4 であった。

左室機能不全

悪性黒色腫患者への encorafenib と binimetinib の併用投与では、LVD の発現が報告された（binimetinib SmPC の 4.8 項を参照）。

出血

悪性黒色腫

併合 Combo 450 集団の 17.9%（49/274）で出血性事象が観察された。このうち大部分（14.6 %）はグレード 1 又は 2 であり、3.3%はグレード 3 又は 4 であった。投与中断又は減量の必要が生じた患者はほとんどいなかった（0.7%、2/274）。投与中止に至る出血性事象が 1.1%（3/274）で認められた。最も高頻度に発現した出血性事象は血尿 3.3%（9/274）、直腸出血 2.9%（8/274）及び血便排泄 2.9%（8/274）であった。死亡原因となる多臓器不全を伴う致死的な出血性胃潰瘍が 1 例に認められた。脳出血が 1.5%（4/274）で報告され、このうち 3 例は致死的転帰に至った。いずれの事象も脳転移の新たな発現又は増悪に伴って発現した。

CMEK162B2301 試験の Part 2 では、Combo 300 群の 6.6%（17/257）で出血性事象が観察され、このうち 1.6%（4/257）はグレード 3～4 であった。

CRC

Encorafenib 300 mg とセツキシマブの併用投与を受けた患者の 21.3%（46/216）で出血性事象が観察され、1.4%（3/216）がグレード 3 であり、1 例の死亡が報告された。1.9%

（4/216）の患者は投与中断又は減量となった。投与中止に至る出血性事象は 1 例（0.5%）に認められた。

最も高頻度に発現した出血性事象は、鼻出血 6.9%（15/216）、血便排泄 2.8%（6/216）、直腸出血 2.8%（6/216）及び血尿 2.8%（6/216）であった。

高血圧

悪性黒色腫患者への encorafenib と binimetinib の併用投与では、高血圧の発現が報告された（binimetinib SmPC の 4.8 項を参照）。

静脈血栓塞栓症

悪性黒色腫患者への encorafenib と binimetinib の併用投与では、VTE の発現が報告された（binimetinib SmPC の 4.8 項を参照）。

膵炎

悪性黒色腫

併合 Combo 450 集団では膵酵素増加が報告されたが、大部分は無症候性であった。アミラーゼ増加及びリパーゼ増加がそれぞれ 3.3%（9/274）及び 5.1%（14/274）で報告された。膵炎が 0.7%（2/274）で報告され、この 2 例はいずれもグレード 3 の症状であった。膵炎のため投与中断又は用量調節した患者は 0.4%（1/274）であった。

CRC

Encorafenib 300 mg とセツキシマブの併用投与を受けた集団では、リパーゼ及びアミラーゼ増加を伴うグレード 3 の膵炎が 1 例（0.5%）に報告され、投与中断に至った。

皮膚反応

発疹

悪性黒色腫

併合 Combo 450 集団では、発疹が 19.7%（54/274）で認められた。大部分の事象は軽度で、グレード 3 又は 4 の事象は 0.7%（2/274）であった。発疹のため投与中止した患者は 0.4%（1/274）、投与中断又は用量調節した患者は 1.1%（3/274）であった。

併合 encorafenib 300 集団の 43.3%（94/217）で発疹が報告された。大部分の事象は軽度で、グレード 3 又は 4 の患者は 4.6%（10/217）であった。発疹のため投与中止した患者は 0.5%（1/217）、投与中断又は用量調節した患者は 7.4%（16/217）であった。

CRC

Encorafenib 300 mg とセツキシマブの併用投与を受けた患者の 30.6%（66/216）に発疹が発現した。ほとんどの事象は軽度であり、グレード 3 の事象は 0.5%（1/216）に報告された。休薬に至った発疹は 0.5%（1/216）であった。

手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPES）

悪性黒色腫

併合 Combo 450 集団の 6.2%（17/274）で PPES が報告された。PPES の副作用はいずれもグレード 1（3.3%）又はグレード 2（2.9%）であった。投与中断又は用量調節した患者は 1.1%（3/274）であった。

CMEK162B2301 試験の Part 2 では、Combo 300 群の 3.9%（10/257）で PPES が観察され、このうちグレード 3 は 0.4%（1/257）であった。

併合 encorafenib 300 集団の 51.6%（112/217）で PPES が報告された。大部分の事象は軽度から中等度で、グレード 1 が 12.4%（27/217）、グレード 2 が 26.7%（58/217）、グレード 3 が 12.4%（27/217）であった。PPES のため投与中止した患者は 4.1%（9/217）、投与中断又は用量調節した患者は 23.0%（50/217）であった。

CRC

Encorafenib 300 mg とセツキシマブの併用投与を受けた患者の 5.1%（11/216）に PPES が報告された。患者の 3.7%（8/216）に認められた PPES はグレード 1 であった。グレード 2 の事象は患者の 0.9%（2/216）、グレード 3 の事象は患者の 0.5%（1/216）に認められた。投与中断、用量調節又は投与中止に至った事象はなかった。

ざ瘡様皮膚炎

悪性黒色腫

Encorafenib と binimetinib の併用投与では、ざ瘡様皮膚炎の発現が報告された（binimetinib SmPC の 4.8 項を参照）。

CRC

Encorafenib 300 mg とセツキシマブの併用投与を受けた患者の 33.3%（72/216）にざ瘡様皮膚炎が発現し、そのほとんどがグレード 1：25.5%（55/216）又は 2：6.9%（15/216）で

あった。減量又は投与中断に至った患者は 2.3%（5/216）であり、投与中止に至った例はなかった。ざ瘡様皮膚炎はおおむね可逆性であった。

光線過敏症

悪性黒色腫

併合 Combo 450 集団の 4.0%（11/274）で光線過敏症が認められた。大部分の事象はグレード 1～2 で、グレード 3 は 0.4%（1/274）であった。投与中止に至った事象はなかった。投与中断又は用量調節に至った事象は 0.4%（1/274）であった。

併合 encorafenib 300 集団の 4.1%（9/217）で光線過敏症が報告された。いずれもグレードは 1～2 であった。投与中止、用量調節又は投与中断に至った事象はなかった。

顔面不全麻痺

悪性黒色腫

併合 Combo 450 集団の 0.7%（2/274）で顔面不全麻痺が認められ、このうち 0.4%（1/274）がグレード 3 であった。事象は可逆性で、投与中止に至る事象は発現しなかった。投与中断又は用量調節した患者は 0.4%（1/274）であった。

併合 encorafenib 300 集団の 7.4%（16/217）で顔面不全麻痺が観察された。大部分の事象は軽度から中等度で、グレード 1 は 2.3%（5/217）、グレード 2 は 3.7%（8/217）、グレード 3 は 1.4%（3/217）であった。顔面不全麻痺の初回発現までの期間の中央値は 0.3 カ月であった（0.1～12.1 カ月）。概して、顔面不全麻痺は可逆性で、投与中止した患者は 0.9%（2/217）であった。投与中断又は用量調節した患者は 3.7%（8/217）で、コルチコステロイド投与などの対症療法を施行した患者は 5.1%（11/217）であった。

CK 増加及び横紋筋融解症

Encorafenib と binimetinib の併用投与で CK 増加及び横紋筋融解症が認められた（binimetinib SmPC の 4.8 項を参照）。

腎機能障害

悪性黒色腫

併合 Combo 450 集団の 6.2%（17/274）で軽度かつ無症候性の血中クレアチニン増加が認められ、大部分がグレード 1 であった。グレードが 3 又は 4 の患者は 0.7%（2/274）で

あった。Encorafenib と binimetinib を併用投与した患者の 3.3%（9/274）で急性腎障害及び腎機能障害を含む腎不全事象が報告され、グレード 3 又は 4 の患者は 2.2%（6/274）であった。概して、腎不全は可逆性で、投与中断、補水及びその他の全身支持療法によって回復した。

CRC

Encorafenib 300 mg とセツキシマブの併用投与を受けた患者の 2.8%（6/216）に血中クレアチニン増加が認められ、グレード 4 の 1 件を除き、すべて軽度であった。腎不全事象はグレード 3 又は 4 であり、1.9%（4/216）が急性腎障害、0.5%（1/216）が腎不全として報告された。

肝機能検査値異常

悪性黒色腫

併合 Combo 450 集団における肝機能検査値異常の発現率は以下のとおりである。

- トランスアミナーゼ上昇：全体 15.7%（43/274）、グレード 3～4：5.5%（15/274）
- GGT 増加：全体 14.6%（40/274）、グレード 3～4：8.4%（23/274）

CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群における肝機能検査値異常の発現率は以下のとおりである。

- トランスアミナーゼ上昇：全体 13.2%（34/257）、グレード 3～4：5.4%（14/257）
- GGT 増加：全体 14.0%（36/257）、グレード 3～4：4.7%（12/257）

CRC

Encorafenib 300 mg とセツキシマブの併用投与を受けた患者の 8.8%（19/216）にトランスアミナーゼ上昇が認められ、1.4%（3/216）はグレード 3 であった。

胃腸障害

悪性黒色腫

併合 Combo 450 集団の 38%（104/274）で下痢が観察され、このうち 3.3%（9/274）がグレード 3 又は 4 であった。投与中止に至った下痢を発現した患者は 0.4%であり、投与中断又は用量調節に至った患者は 4.4%であった。

便秘が 24.1%（66/274）で認められ、これらはグレード 1 又は 2 であった。腹痛が 27.4%（75/274）で認められ、このうち 2.6%（7/274）がグレード 3 であった。悪心が 41.6%（114/274）で認められ、このうち 2.6%（7/274）がグレード 3 又は 4 であった。嘔吐が

28.1%（77/274）で認められ、このうち2.2%（6/274）がグレード3又は4であった。

CMEK162B2301試験Part 2のCombo 300群では悪心が27.2%（70/257）で認められ、このうち1.6%（4/257）がグレード3であった。嘔吐が15.2%（39/257）で認められ、このうち0.4%（1/257）がグレード3であった。下痢が28.4%（73/257）で認められ、このうち1.6%（4/257）がグレード3であった。

CRC

Encorafenib 300 mgとセツキシマブの併用投与を受けた患者の38.4%（83/216）に下痢が認められ、2.8%（6/216）がグレード3であった。投与中止に至った下痢は0.5%（1/216）、休薬又は用量調節に至った下痢は3.7%（8/216）に認められた。

腹痛は36.6%（79/216）に報告され、5.1%（11/216）がグレード3であった。悪心は38.0%（82/216）に発現し、0.5%（1/216）がグレード3であった。嘔吐は27.3%（59/216）に発現し、1.4%（3/216）がグレード3であった。便秘は18.1%（39/216）に発現し、グレードは1又は2であった。

胃腸障害の多くは標準的な治療で管理が可能であった。

貧血

悪性黒色腫

併合Combo 450集団の19.7%（54/274）で貧血が報告され、このうち4.7%（13/274）がグレード3又は4であった。貧血による投与中止例はなく、1.5%（4/274）で投与中断又は用量調節が必要となった。

CMEK162B2301試験Part 2のCombo 300群では貧血が9.7%（25/257）で認められ、このうち2.7%（7/257）がグレード3～4であった。

頭痛

悪性黒色腫

併合Combo 450集団の21.5%（59/274）で頭痛が認められ、このうち1.5%（4/274）がグレード3であった。

CMEK162B2301試験Part 2のCombo 300群では頭痛が12.1%（31/257）で認められ、こ

のうち 0.4%（1/257）がグレード 3 であった。

CRC

Encorafenib 300 mg とセツキシマブの併用投与を受けた患者では、グレード 1 又は 2 の頭痛が 20.4%（44/216）に認められた。

疲労

悪性黒色腫

併合 Combo 450 集団の 43.8%（120/274）で疲労が認められ、このうち 2.9%（8/274）がグレード 3 であった。

CMEK162B2301 試験 Part 2 の Combo 300 群では疲労が 33.5%（86/257）で認められ、このうち 1.6%（4/257）がグレード 3～4 であった。

CRC

Encorafenib 300 mg とセツキシマブの併用投与を受けた患者の 56.9%（123/216）に疲労が認められ、7.9%（17/216）がグレード 3 であった。

特別な患者集団

高齢者

悪性黒色腫

併合 Combo 450 集団（n=274）のうち 65 歳未満が 194 例（70.8%）、65～74 歳は 65 例（23.7%）、75 歳超は 15 例（5.5%）であった。全体として、高齢者（65 歳以上）と若齢者の間で安全性及び有効性に差は認められなかった。有害事象及び重篤な有害事象を発現した患者の割合は、65 歳未満と 65 歳以上で同程度であった。65 歳未満と比較して 65 歳以上での発現率が高く、最も高頻度に発現した有害事象は、下痢、そう痒症、GGT 増加及び血中アルカリホスファターゼ増加であった。75 歳以上の小集団（n=15）では、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度が高かった。

CRC

Encorafenib 300 mg とセツキシマブの併用投与を受けた患者（216 例）のうち、134 例（62%）が 65 歳未満、62 例（28.7%）が 65～74 歳、及び 20 例（9.3%）が 75 歳以上であった。65 歳未満の患者と比べて、65 年以上の患者での発現が高かった主な有害事象

は、貧血、無力症、食欲減退及び呼吸困難であった。

悪性黒色腫及び CRC の両集団において、75 歳以上の患者集団は非常に少数例であったため、75 歳未満の患者と比較した有害事象の発現率の差は評価できなかった。

副作用が疑われる症例の報告

医薬品承認後に、副作用が疑われる症例を報告することが重要である。この報告により、医薬品のベネフィット／リスク比のモニタリングが継続できる。医療従事者は、Appendix V に記載する国の報告システムを用いて副作用が疑われる症例を報告することが求められる。

4.9 過量投与

症状

Encorafenib 600～800 mg の 1 日 1 回投与によって、14 例中 3 例で腎機能障害（グレード 3 の高クレアチニン血症）が観察された。最も高用量を投与された 1 例は投薬過誤によるものであり、encorafenib 600 mg を 1 日 2 回（総量 1200 mg）服用した。当該患者で報告された副作用はグレード 1 の悪心、嘔吐及び霧視で、いずれも回復した。

管理

過量投与に対する明確な治療法はない。

Encorafenib は血漿蛋白と中程度の結合性を示すため、encorafenib の過量投与に対する治療として血液透析は無効であると考えられる。Encorafenib の既知の解毒剤はない。過量投与が生じた場合は encorafenib 投与を中断し、副作用発現と併せて腎機能をモニタリングする。必要に応じて対症療法及び支持療法を施行する。

1.6.2 米国の添付文書

以下に、米国添付文書を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use BRAFTOVI safely and effectively. See full prescribing information for BRAFTOVI.

BRAFTOVI® (encorafenib) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2018

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1.2, 1.3)	04/2020
Dosage and Administration (2)	04/2020
Warnings and Precautions (5)	04/2020

----------INDICATIONS AND USAGE----------

BRAFTOVI is a kinase inhibitor indicated:

- in combination with binimetinib, for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600E or V600K mutation, as detected by an FDA-approved test. (1.1, 2.1)
- in combination with cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with a BRAF V600E mutation, as detected by an FDA-approved test, after prior therapy. (1.2, 2.1)

Limitations of Use

BRAFTOVI is not indicated for treatment of patients with wild-type BRAF melanoma or wild-type BRAF CRC. (1.3, 5.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Melanoma
  - Confirm the presence of BRAF V600E or V600K mutation in tumor specimens prior to the initiation of BRAFTOVI. (2.1)
  - The recommended dose is 450 mg orally once daily in combination with binimetinib. (2.2)
- CRC
  - Confirm the presence of BRAF V600E mutation in tumor specimens prior to the initiation of BRAFTOVI. (2.1)
  - The recommended dose is 300 mg orally once daily in combination with cetuximab. (2.3)
- Take BRAFTOVI with or without food. (2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Capsules: 75 mg. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- New Primary Malignancies, cutaneous and non-cutaneous: Can occur. Monitor for malignancies and perform dermatologic evaluations prior to, while on therapy, and following discontinuation of treatment. (5.1)
- Tumor Promotion in BRAF Wild-Type Tumors: Increased cell proliferation can occur with BRAF inhibitors. (5.2)
- Hemorrhage: Major hemorrhagic events can occur. (5.3)
- Uveitis: Perform ophthalmologic evaluation at regular intervals and for any visual disturbances. (5.4)
- QT Prolongation: Monitor electrolytes before and during treatment. Correct electrolyte abnormalities and control for cardiac risk factors for QT prolongation. Withhold BRAFTOVI for QTc of 500 ms or greater. (5.5)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females with reproductive potential of potential risk to the fetus and to use effective non-hormonal method of contraception. (5.6, 8.1, 8.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Melanoma: Most common adverse reactions (≥25%) for BRAFTOVI, in combination with binimetinib, are fatigue, nausea, vomiting, abdominal pain, and arthralgia. (6.1)
CRC: Most common adverse reactions (≥25%) for BRAFTOVI, in combination with cetuximab, are fatigue, nausea, diarrhea, dermatitis acneiform, abdominal pain, decreased appetite, arthralgia, and rash. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Array BioPharma at 1-844-792-7729 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Strong or moderate CYP3A4 inhibitors: Avoid coadministration. If unavoidable, reduce BRAFTOVI dosage. (2.6, 7.1)
- Strong or moderate CYP3A4 inducers: Avoid coadministration. (7.1)
- Sensitive CYP3A4 substrates: Coadministration with BRAFTOVI may increase toxicity or decrease efficacy of these agents. Avoid coadministration of BRAFTOVI with hormonal contraceptives. (7.2)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)
- Males of Reproductive Potential: BRAFTOVI may impair fertility. (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 04/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 BRAF V600E or V600K Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma
- 1.2 BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Colorectal Cancer (CRC)
- 1.3 Limitations of Use

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Recommended Dosage for BRAF V600E or V600K Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma
- 2.3 Recommended Dosage for BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Colorectal Cancer (CRC)
- 2.4 Administration
- 2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions
- 2.6 Dose Modifications for Coadministration with Strong or Moderate CYP3A4 Inhibitors

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 New Primary Malignancies
- 5.2 Tumor Promotion in BRAF Wild-Type Tumors
- 5.3 Hemorrhage
- 5.4 Uveitis
- 5.5 QT Prolongation
- 5.6 Embryo-Fetal Toxicity
- 5.7 Risks Associated with BRAFTOVI as a Single Agent
- 5.8 Risks Associated with Combination Treatment

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Effect of Other Drugs on BRAFTOVI
- 7.2 Effect of BRAFTOVI on Other Drugs
- 7.3 Drugs That Prolong the QT Interval

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 BRAF V600E or V600K Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma
- 14.2 BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Colorectal Cancer (CRC)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 BRAF V600E or V600K Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma

BRAFTOVI® is indicated, in combination with binimetinib, for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600E or V600K mutation, as detected by an FDA-approved test *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

1.2 BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Colorectal Cancer (CRC)

BRAFTOVI® is indicated, in combination with cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with a BRAF V600E mutation, as detected by an FDA-approved test, after prior therapy *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

1.3 Limitations of Use

BRAFTOVI is not indicated for treatment of patients with wild-type BRAF melanoma or wild-type BRAF CRC *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

BRAF V600E or V600K Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma

Confirm the presence of a BRAF V600E or V600K mutation in tumor specimens prior to initiating BRAFTOVI *[see Warnings and Precautions (5.2), Clinical Studies (14.1)]*. Information on FDA-approved tests for the detection of BRAF V600E and V600K mutations in melanoma is available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Colorectal Cancer (CRC)

Confirm the presence of a BRAF V600E mutation in tumor specimens prior to initiating BRAFTOVI *[see Warnings and Precautions (5.2), Clinical Studies 14.2)]*. Information on FDA-approved tests for the detection of BRAF V600E mutations in CRC is available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Dosage for BRAF V600E or V600K Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma

The recommended dosage of BRAFTOVI is 450 mg (six 75 mg capsules) orally once daily in combination with binimetinib until disease progression or unacceptable toxicity. Refer to the binimetinib prescribing information for recommended binimetinib dosing information.

2.3 Recommended Dosage for BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Colorectal Cancer (CRC)

The recommended dosage of BRAFTOVI is 300 mg (four 75 mg capsules) orally once daily in combination with cetuximab until disease progression or unacceptable toxicity. Refer to the cetuximab prescribing information for recommended cetuximab dosing information.

2.4 Administration

BRAFTOVI may be taken with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Do not take a missed dose of BRAFTOVI within 12 hours of the next dose of BRAFTOVI.

Do not take an additional dose if vomiting occurs after BRAFTOVI administration but continue with the next scheduled dose.

2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions

BRAF V600E or V600K Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma

If binimetinib is withheld, reduce BRAFTOVI to a maximum dose of 300 mg (four 75 mg capsules) once daily until binimetinib is resumed *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Dose reductions for adverse reactions associated with BRAFTOVI are presented in Table 1.

Reference ID: 4588634

Table 1: Recommended Dose Reductions for BRAFTOVI for Adverse Reactions – Melanoma

Action	Recommended Dose
First Dose Reduction	300 mg (four 75 mg capsules) orally once daily
Second Dose Reduction	225 mg (three 75 mg capsules) orally once daily
Subsequent Modification	Permanently discontinue if unable to tolerate BRAFTOVI 225 mg (three 75 mg capsules) once daily

BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Colorectal Cancer (CRC)

If cetuximab is discontinued, discontinue BRAFTOVI.

Dose reductions for adverse reactions associated with BRAFTOVI are presented in Table 2.

Table 2: Recommended Dose Reductions for BRAFTOVI for Adverse Reactions – CRC

Action	Recommended Dose
First Dose Reduction	225 mg (three 75 mg capsules) orally once daily
Second Dose Reduction	150 mg (two 75 mg capsules) orally once daily
Subsequent Modification	Permanently discontinue if unable to tolerate BRAFTOVI 150 mg (two 75 mg capsules) once daily

BRAF V600E or V600K Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma and BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Colorectal Cancer (CRC)

Dosage modifications for adverse reactions associated with BRAFTOVI are presented in Table 3.

Table 3: Recommended Dosage Modifications for BRAFTOVI for Adverse Reactions

Severity of Adverse Reaction[a]	Dose Modification for BRAFTOVI
New Primary Malignancies [see Warnings and Precautions (5.1)]	
Non-Cutaneous RAS Mutation-positive Malignancies	Permanently discontinue BRAFTOVI.
Uveitis [see Warnings and Precautions (5.4)]	
• Grade 1-3	If Grade 1 or 2 does not respond to specific ocular therapy, or for Grade 3 uveitis, withhold BRAFTOVI for up to 6 weeks. • If improved, resume at same or reduced dose. • If not improved, permanently discontinue BRAFTOVI.
• Grade 4	Permanently discontinue BRAFTOVI.
QTc Prolongation [see Warnings and Precautions (5.5)]	
• QTcF greater than 500 ms and less than or equal to 60 ms increase from baseline	Withhold BRAFTOVI until QTcF less than or equal to 500 ms. Resume at reduced dose. • If more than one recurrence, permanently discontinue BRAFTOVI.
• QTcF greater than 500 ms and greater than 60 ms increase from baseline	Permanently discontinue BRAFTOVI.
Hepatotoxicity	
• Grade 2 AST or ALT increased	Maintain BRAFTOVI dose. • If no improvement within 4 weeks, withhold BRAFTOVI until improves to Grade 0-1 or to pretreatment/baseline levels and then resume at same dose.
• Grade 3 or 4 AST or ALT increased	See *Other Adverse Reactions*.

Reference ID: 4588634

Severity of Adverse Reaction[a]	Dose Modification for BRAFTOVI
Dermatologic (other than Hand-foot Skin Reaction [HFSR])	
• Grade 2	If no improvement within 2 weeks, withhold BRAFTOVI until Grade 0-1. Resume at same dose.
• Grade 3	Withhold BRAFTOVI until Grade 0-1. Resume at same dose if first occurrence or reduce dose if recurrent.
• Grade 4	Permanently discontinue BRAFTOVI.
Other Adverse Reactions (including Hemorrhage [see Warnings and Precautions (5.3)] and HFSR)[b]	
• Recurrent Grade 2 or • First occurrence of any Grade 3	Withhold BRAFTOVI for up to 4 weeks. • If improves to Grade 0-1 or to pretreatment/baseline level, resume at reduced dose. • If no improvement, permanently discontinue BRAFTOVI.
• First occurrence of any Grade 4	Permanently discontinue BRAFTOVI or Withhold BRAFTOVI for up to 4 weeks. • If improves to Grade 0-1 or to pretreatment/baseline level, then resume at reduced dose. • If no improvement, permanently discontinue BRAFTOVI.
• Recurrent Grade 3	Consider permanently discontinuing BRAFTOVI.
• Recurrent Grade 4	Permanently discontinue BRAFTOVI.

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03.

[b] Dose modification of BRAFTOVI when administered with binimetinib or with cetuximab is not recommended for new primary cutaneous malignancies; ocular events other than uveitis, iritis, and iridocyclitis; interstitial lung disease/pneumonitis; cardiac dysfunction; creatine phosphokinase (CPK) elevation; rhabdomyolysis; and venous thromboembolism.

Refer to the binimetinib or cetuximab prescribing information for dose modifications for adverse reactions associated with each product, as appropriate.

2.6 Dose Modifications for Coadministration with Strong or Moderate CYP3A4 Inhibitors

Avoid coadministration of BRAFTOVI with strong or moderate CYP3A4 inhibitors. If coadministration is unavoidable, reduce the BRAFTOVI dose according to the recommendations in Table 4. After the inhibitor has been discontinued for 3 to 5 elimination half-lives, resume the BRAFTOVI dose that was taken prior to initiating the CYP3A4 inhibitor *[see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 4: Recommended Dose Reductions for BRAFTOVI for Coadministration with Strong or Moderate CYP3A4 Inhibitors

Current Daily Dose[a]	Dose for Coadministration with Moderate CYP3A4 Inhibitor	Dose for Coadministration with Strong CYP3A4 Inhibitor
450 mg	225 mg (three 75 mg capsules)	150 mg (two 75 mg capsules)
300 mg	150 mg (two 75 mg capsules)	75 mg
225 mg	75 mg	75 mg
150 mg	75 mg	75 mg[b]

[a] Current daily dose refers to recommended dose of BRAFTOVI based on indication or reductions for adverse reactions based on dosing recommendations in Table 1 (Melanoma) and Table 2 (CRC).

[b] Encorafenib exposure at the 75 mg QD BRAFTOVI dosage when coadministered with a strong CYP3A4 inhibitor is expected to be higher than at the 150 mg QD dosage in the absence of a CYP3A4 inhibitor and similar to exposure at the 225 mg QD dosage in the absence of a CYP3A4 inhibitor. Monitor patients closely for adverse reactions and use clinical judgement when using BRAFTOVI with strong CYP3A4 inhibitors at the 150 mg dose level.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules: 75 mg, hard gelatin, stylized "A" on beige cap and "LGX 75mg" on white body.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

Reference ID: 4588634

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 New Primary Malignancies

New primary malignancies, cutaneous and non-cutaneous, have been observed in patients treated with BRAF inhibitors and can occur with BRAFTOVI.

Cutaneous Malignancies

In COLUMBUS, cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC), including keratoacanthoma (KA), occurred in 2.6%, and basal cell carcinoma occurred in 1.6% of patients who received BRAFTOVI in combination with binimetinib. Median time to first occurrence of cuSCC/KA was 5.8 months (range 1 to 9 months) *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

For patients who received BRAFTOVI as a single agent, cuSCC/KA was reported in 8%, basal cell carcinoma in 1%, and a new primary melanoma in 5% of patients.

In BEACON CRC, cuSCC/KA occurred in 1.4% of patients with CRC, and a new primary melanoma occurred in 1.4% of patients who received BRAFTOVI in combination with cetuximab.

Perform dermatologic evaluations prior to initiating treatment, every 2 months during treatment, and for up to 6 months following discontinuation of treatment. Manage suspicious skin lesions with excision and dermatopathologic evaluation. Dose modification is not recommended for new primary cutaneous malignancies.

Non-Cutaneous Malignancies

Based on its mechanism of action, BRAFTOVI may promote malignancies associated with activation of RAS through mutation or other mechanisms *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Monitor patients receiving BRAFTOVI for signs and symptoms of non-cutaneous malignancies. Discontinue BRAFTOVI for RAS mutation-positive non-cutaneous malignancies *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

5.2 Tumor Promotion in BRAF Wild-Type Tumors

In vitro experiments have demonstrated paradoxical activation of MAP-kinase signaling and increased cell proliferation in BRAF wild-type cells, which are exposed to BRAF inhibitors. Confirm evidence of BRAF V600E or V600K mutation prior to initiating BRAFTOVI *[see Indications and Usage (1), Dosage and Administration (2.1)]*.

5.3 Hemorrhage

In COLUMBUS, hemorrhage occurred in 19% of patients receiving BRAFTOVI in combination with binimetinib; Grade 3 or greater hemorrhage occurred in 3.2% of patients. The most frequent hemorrhagic events were gastrointestinal, including rectal hemorrhage (4.2%), hematochezia (3.1%), and hemorrhoidal hemorrhage (1%). Fatal intracranial hemorrhage in the setting of new or progressive brain metastases occurred in 1.6% of patients.

In BEACON CRC, hemorrhage occurred in 19% of patients receiving BRAFTOVI in combination with cetuximab; Grade 3 or higher hemorrhage occurred in 1.9% of patients, including fatal gastrointestinal hemorrhage in 0.5% of patients. The most frequent hemorrhagic events were epistaxis (6.9%), hematochezia (2.3%) and rectal hemorrhage (2.3%).

Withhold, reduce dose, or permanently discontinue based on severity of adverse reaction *[see Dosage and Administration (2.5), Adverse Reactions (6.1)]*.

5.4 Uveitis

Uveitis, including iritis and iridocyclitis, has been reported in patients treated with BRAFTOVI in combination with binimetinib. In COLUMBUS, the incidence of uveitis among patients treated with BRAFTOVI in combination with binimetinib was 4%.

Assess for visual symptoms at each visit. Perform an ophthalmologic evaluation at regular intervals and for new or worsening visual disturbances, and to follow new or persistent ophthalmologic findings. Withhold,

Reference ID: 4588634

reduce dose, or permanently discontinue based on severity of adverse reaction *[see Dosage and Administration (2.5), Adverse Reactions (6.1)]*.

5.5 QT Prolongation

BRAFTOVI is associated with dose-dependent QTc interval prolongation in some patients *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. In COLUMBUS, an increase in QTcF to > 500 ms was measured in 0.5% (1/192) of patients who received BRAFTOVI in combination with binimetinib.

Monitor patients who already have or who are at significant risk of developing QTc prolongation, including patients with known long QT syndromes, clinically significant bradyarrhythmias, severe or uncontrolled heart failure and those taking other medicinal products associated with QT prolongation. Correct hypokalemia and hypomagnesemia prior to and during BRAFTOVI administration. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue for QTc > 500 ms *[see Dosage and Administration (2.5), Adverse Reactions (6.1)]*.

5.6 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, BRAFTOVI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Encorafenib produced embryo-fetal developmental changes in rats and rabbits and was an abortifacient in rabbits at doses greater than or equal to those resulting in exposures approximately 26 (in the rat) and 178 (in the rabbit) times the human exposure at the recommended dose of 450 mg, with no clear findings at lower doses.

Advise women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use an effective, non-hormonal method of contraception since BRAFTOVI can render hormonal contraceptives ineffective, during treatment and for 2 weeks after the final dose of BRAFTOVI *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

5.7 Risks Associated with BRAFTOVI as a Single Agent

BRAFTOVI when used as a single agent is associated with an increased risk of certain adverse reactions compared to when BRAFTOVI is used in combination with binimetinib. In COLUMBUS, Grades 3 or 4 dermatologic reactions occurred in 21% of patients treated with BRAFTOVI single agent compared to 2% of patients treated with BRAFTOVI in combination with binimetinib *[see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1)]*.

If binimetinib is temporarily interrupted or permanently discontinued, reduce the dose of BRAFTOVI as recommended *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

5.8 Risks Associated with Combination Treatment

BRAFTOVI is indicated for use as part of a regimen in combination with binimetinib or cetuximab. Refer to the prescribing information for binimetinib and cetuximab for additional risk information.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- New Primary Malignancies *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Uveitis *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- QT Prolongation *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

BRAF V600E or V600K Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma

The safety of BRAFTOVI in combination with binimetinib is described in 192 patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma who received BRAFTOVI (450 mg once daily) in

Reference ID: 4588634

combination with binimetinib (45 mg twice daily) in a randomized open-label, active-controlled trial (COLUMBUS).

The COLUMBUS trial *[see Clinical Studies (14.1)]* excluded patients with a history of Gilbert's syndrome, abnormal left ventricular ejection fraction, prolonged QTc (>480 ms), uncontrolled hypertension, and history or current evidence of retinal vein occlusion. The median duration of exposure was 11.8 months for patients treated with BRAFTOVI in combination with binimetinib and 6.2 months for patients treated with vemurafenib.

The most common (≥ 25%) adverse reactions in patients receiving BRAFTOVI in combination with binimetinib were fatigue, nausea, vomiting, abdominal pain, and arthralgia.

Adverse reactions leading to dose interruptions of BRAFTOVI occurred in 30% of patients receiving BRAFTOVI in combination with binimetinib; the most common were nausea (7%), vomiting (7%), and pyrexia (4%). Adverse reactions leading to dose reductions of BRAFTOVI occurred in 14% of patients receiving BRAFTOVI in combination with binimetinib; the most common were arthralgia (2%), fatigue (2%), and nausea (2%). Five percent (5%) of patients receiving BRAFTOVI in combination with binimetinib experienced an adverse reaction that resulted in permanent discontinuation of BRAFTOVI; the most common were hemorrhage in 2% and headache in 1% of patients.

Table 5 and Table 6 present adverse drug reactions and laboratory abnormalities, respectively, identified in COLUMBUS. The COLUMBUS trial was not designed to demonstrate a statistically significant difference in adverse reaction rates for BRAFTOVI in combination with binimetinib, as compared to vemurafenib, for any specific adverse reaction listed in Table 5.

Table 5: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients Receiving BRAFTOVI in Combination with Binimetinib in COLUMBUS[a]

Adverse Reaction	BRAFTOVI with binimetinib N=192		Vemurafenib N=186	
	All Grades (%)	Grades 3 and 4[b] (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[c]	43	3	46	6
Pyrexia[c]	18	4	30	0
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	41	2	34	2
Vomiting[c]	30	2	16	1
Abdominal pain[c]	28	4	16	1
Constipation	22	0	6	1
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia[c]	26	1	46	6
Myopathy[c]	23	0	22	1
Pain in extremity	11	1	13	1

Reference ID: 4588634

Table 5: Adverse Reactions Occurring in ≥10% of Patients Receiving BRAFTOVI in Combination with Binimetinib in COLUMBUS[a]

Adverse Reaction	BRAFTOVI with binimetinib N=192		Vemurafenib N=186	
	All Grades (%)	Grades 3 and 4[b] (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Hyperkeratosis[c]	23	1	49	1
Rash[c]	22	1	53	13
Dry skin[c]	16	0	26	0
Alopecia[c]	14	0	38	0
Pruritus[c]	13	1	21	1
Nervous System Disorders				
Headache[c]	22	2	20	1
Dizziness[c]	15	3	4	0
Peripheral neuropathy[c]	12	1	13	2
Vascular Disorders				
Hemorrhage[c]	19	3	9	2

[a] Grades per National Cancer Institute CTCAE v4.03.
[b] Grade 4 adverse reactions limited to fatigue (n=1), pruritus (n=1) and rash (n=1) in the BRAFTOVI with binimetinib arm.
[c] Represents a composite of multiple, related preferred terms.

BRAFTOVI when used as a single agent increases the risk of certain adverse reactions compared to BRAFTOVI in combination with binimetinib. In patients receiving BRAFTOVI 300 mg orally once daily as a single agent, the following adverse reactions were observed at a higher rate (≥ 5%) compared to patients receiving BRAFTOVI in combination with binimetinib: palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (51% vs. 7%), hyperkeratosis (57% vs. 23%), dry skin (38% vs. 16%), erythema (16% vs. 7%), rash (41% vs. 22%), alopecia (56% vs. 14%), pruritus (31% vs. 13%), arthralgia (44% vs. 26%), myopathy (33% vs. 23%), back pain (15% vs. 9%), dysgeusia (13% vs. 6%), and acneiform dermatitis (8% vs. 3%).

Other clinically important adverse reactions occurring in <10% of patients who received BRAFTOVI in combination with binimetinib were:

Nervous system disorders: *Facial paresis*

Gastrointestinal disorders: *Pancreatitis*

Skin and subcutaneous tissue disorders: *Panniculitis*

Immune system disorders: *Drug hypersensitivity*

Reference ID: 4588634

Table 6: Laboratory Abnormalities Occurring in ≥10% (All Grades) of Patients Receiving BRAFTOVI in Combination with Binimetinib in COLUMBUS[a]

Laboratory Abnormality	BRAFTOVI with binimetinib[a] N=192		Vemurafenib[a] N=186	
	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)
Hematology				
Anemia	36	3.6	34	2.2
Leukopenia	13	0	10	0.5
Lymphopenia	13	2.1	30	7
Neutropenia	13	3.1	4.8	0.5
Chemistry				
Increased Creatinine	93	3.6	92	1.1
Increased Gamma Glutamyl Transferase	45	11	34	4.8
Increased ALT	29	6	27	2.2
Increased AST	27	2.6	24	1.6
Hyperglycemia	28	5	20	2.7
Increased Alkaline Phosphatase	21	0.5	35	2.2
Hyponatremia	18	3.6	15	0.5
Hypermagnesemia	10	1.0	26	0.5

[a] Grades per National Cancer Institute CTCAE v4.03.

BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Colorectal Cancer (CRC)

The safety of BRAFTOVI 300 mg once daily in combination with cetuximab (400 mg/m^2 initial dose, followed by 250 mg/m^2 weekly) was evaluated in 216 patients with BRAF V600E mutation-positive metastatic CRC in a randomized, open-label, active-controlled trial (BEACON CRC). The BEACON CRC trial *[see Clinical Studies (14.2)]* excluded patients with a history of Gilbert's syndrome, abnormal left ventricular ejection fraction, prolonged QTc (> 480 ms), uncontrolled hypertension, and history or current evidence of retinal vein occlusion. The median duration of exposure was 4.4 months for patients treated with BRAFTOVI in combination with cetuximab and 1.6 months for patients treated with either irinotecan or infusional 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA)/irinotecan (FOLFIRI) in combination with cetuximab.

The most common (≥ 25%) adverse reactions in patients receiving BRAFTOVI in combination with cetuximab were fatigue, nausea, diarrhea, dermatitis acneiform, abdominal pain, decreased appetite, arthralgia, and rash.

Adverse reactions leading to dose interruptions of BRAFTOVI occurred in 33% of patients receiving BRAFTOVI in combination with cetuximab; the most common were vomiting (4%), fatigue (4%), nausea (4%), pyrexia (3%), and diarrhea (3%). Adverse reactions leading to dose reductions of BRAFTOVI occurred in 9% of patients receiving BRAFTOVI in combination with cetuximab; the most common were fatigue (2%), arthralgia (2%), and peripheral neuropathy (2%). Ten percent (10%) of patients receiving BRAFTOVI in combination with cetuximab experienced an adverse reaction that resulted in permanent discontinuation of BRAFTOVI. None of the adverse reactions leading to permanent discontinuation of BRAFTOVI occurred in more than one patient (>0.5%).

Table 7 and Table 8 present adverse drug reactions and laboratory abnormalities, respectively, identified in BEACON CRC.

Reference ID: 4588634

Table 7: Adverse Reactions Occurring in ≥ 10% of Patients Receiving BRAFTOVI in Combination with Cetuximab in BEACON CRC[a]

Adverse Reaction	BRAFTOVI with cetuximab N=216		Irinotecan with cetuximab or FOLFIRI with cetuximab N=193	
	All Grades (%)	≥ Grade 3[b] (%)	All Grades (%)	≥ Grade 3 (%)
General Disorders and Administration Site Conditions				
Fatigue[c]	51	7	50	8
Pyrexia[c]	17	1	15	1
Gastrointestinal Disorders				
Nausea	34	1	41	1
Diarrhea[c]	33	2	48	10
Abdominal pain[c]	30	4	32	5
Vomiting	21	1	29	3
Constipation	15	0	18	1
Metabolism and Nutrition Disorders				
Decreased appetite	27	1	27	3
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia[c]	27	1	3	0
Myopathy[c]	15	1	4	0
Pain in extremity	10	0	1	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Dermatitis acneiform[c]	32	1	43	3
Rash[c]	26	0	26	2
Pruritus[c]	14	0	6	0
Melanocytic nevus	14	0	0	0
Dry skin[c]	13	0	12	1
Nervous System Disorders				
Headache[c]	20	0	3	0
Peripheral neuropathy[c]	12	1	6	0
Vascular Disorders				
Hemorrhage[c]	19	2	9	0
Psychiatric Disorders				
Insomnia[c]	13	0	6	0

[a] Grades per National Cancer Institute CTCAE v4.03.
[b] Grade 4-5 adverse reactions in the BRAFTOVI with cetuximab arm were limited to Grade 5 hemorrhage (n=1).
[c] Represents a composite of multiple, related preferred terms.

Other clinically important adverse reactions occurring in <10% of patients who received BRAFTOVI in combination with cetuximab were:

Gastrointestinal disorders: *Pancreatitis*

Reference ID: 4588634

Table 8: Laboratory Abnormalities Occurring in ≥10% (All Grades) of Patients Receiving BRAFTOVI in Combination with Cetuximab in BEACON CRC[a]

Laboratory Abnormality[b]	BRAFTOVI with cetuximab		Irinotecan with cetuximab or FOLFIRI with cetuximab	
	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)
Hematology				
Anemia	34	4	48	5
Lymphopenia	24	7	35	5
Increased Activated Partial Thromboplastin Time	13	1	7	1
Chemistry				
Hypomagnesemia	19	0	22	1
Increased Alkaline Phosphatase	18	4	30	7
Increased ALT	17	0	29	3
Increased AST	15	1	22	2
Hypokalemia	12	3	32	5
Hyponatremia	11	2	13	2

[a] Grades per National Cancer Institute CTCAE v4.03.
[b] Based on the number of patients with available baseline and at least one on-treatment laboratory test.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on BRAFTOVI

Strong or Moderate CYP3A4 Inhibitors

Coadministration of BRAFTOVI with a strong or moderate CYP3A4 inhibitor increases encorafenib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]* and may increase encorafenib adverse reactions. Avoid coadministration of BRAFTOVI with strong or moderate CYP3A4 inhibitors, including grapefruit juice. If coadministration is unavoidable, reduce the BRAFTOVI dose *[see Dosage and Administration (2.6)]*.

Strong or Moderate CYP3A4 Inducers

Coadministration of BRAFTOVI with a strong or moderate CYP3A4 inducer may decrease encorafenib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]* and may decrease encorafenib efficacy. Avoid coadministration of BRAFTOVI with strong or moderate CYP3A4 inducers.

7.2 Effect of BRAFTOVI on Other Drugs

Sensitive CYP3A4 Substrates

Coadministration of BRAFTOVI with sensitive CYP3A4 substrates may increase adverse reactions or decrease efficacy of these agents.

Coadministration of BRAFTOVI with hormonal contraceptives (CYP3A4 substrates) can result in decreased concentrations and loss of hormonal contraceptive efficacy. Avoid coadministration of BRAFTOVI with hormonal contraceptives *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Reference ID: 4588634

7.3 Drugs That Prolong the QT Interval

BRAFTOVI is associated with dose-dependent QTc interval prolongation *[see Warnings and Precautions (5.5), Clinical Pharmacology (12.2)]*. Avoid coadministration of BRAFTOVI with drugs known to prolong the QT/QTc interval.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, BRAFTOVI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available clinical data on the use of BRAFTOVI during pregnancy. In animal reproduction studies, encorafenib produced embryo-fetal developmental changes in rats and rabbits and was an abortifacient in rabbits at doses greater than or equal to those resulting in exposures approximately 26 (in the rat) and 178 (in the rabbit) times the human exposure at the clinical dose of 450 mg, with no clear findings at lower doses *(see Data)*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In reproductive toxicity studies, administration of encorafenib to rats during the period of organogenesis resulted in maternal toxicity, decreased fetal weights, and increased incidence of total skeletal variations at a dose of 20 mg/kg/day (approximately 26 times the human exposure based on area under the concentration-time curve [AUC] at the recommended clinical dose of 450 mg once daily). In pregnant rabbits, administration of encorafenib during the period of organogenesis resulted in maternal toxicity, decreased fetal body weights, increased incidence of total skeletal variations and increased post-implantation loss, including total loss of pregnancy at a dose of 75 mg/kg/day (approximately 178 times the human exposure based on AUC at the recommended clinical dose of 450 mg once daily). While formal placental transfer studies have not been performed, encorafenib exposure in the fetal plasma of both rats and rabbits was up to 1.7% and 0.8%, respectively, of maternal exposure.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of encorafenib or its metabolites in human milk or the effects of encorafenib on the breastfed infant, or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions from BRAFTOVI in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with BRAFTOVI and for 2 weeks after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating BRAFTOVI *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

BRAFTOVI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Reference ID: 4588634

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BRAFTOVI and for 2 weeks after the final dose. Counsel patients to use a non-hormonal method of contraception since BRAFTOVI has the potential to render hormonal contraceptives ineffective *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Infertility

Males

Based on findings in male rats at doses approximately 13 times the human exposure at the 450 mg clinical dose, use of BRAFTOVI may impact fertility in males *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of BRAFTOVI have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

Of the 690 patients with BRAF mutation-positive melanoma who received BRAFTOVI at doses between 300 mg and 600 mg once daily in combination with binimetinib (45 mg twice daily) across multiple clinical trials, 20% were aged 65 to 74 years and 8% were aged 75 years and older *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Of the 216 patients with BRAF V600E mutation positive metastatic CRC who received BRAFTOVI 300 mg QD in combination with cetuximab, 62 (29%) were 65 years of age to up to 75 years of age, while 20 (9%) were 75 years of age and over *[see Clinical Studies (14.2)]*.

No overall differences in the safety or effectiveness of BRAFTOVI plus binimetinib or BRAFTOVI plus cetuximab were observed in elderly patients as compared to younger patients.

8.6 Hepatic Impairment

No BRAFTOVI dosage adjustment is recommended in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. A recommended dosage has not been established in patients with moderate (Child-Pugh Class B) or severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment.

8.7 Renal Impairment

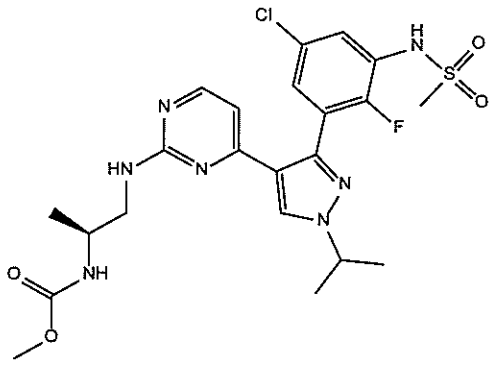
No BRAFTOVI dosage adjustment is recommended in patients with mild to moderate renal impairment (CLcr 30 to < 90 mL/min) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. A recommended dosage has not been established in patients with severe renal impairment (CLcr <30 mL/min).

10 OVERDOSAGE

Since encorafenib is 86% bound to plasma proteins, hemodialysis is likely to be ineffective in the treatment of overdose with BRAFTOVI.

11 DESCRIPTION

Encorafenib is a kinase inhibitor. The chemical name is methyl *N*-{(2*S*)-1-[(4-{3-[5-chloro-2-fluoro-3-(methanesulfonamido)phenyl]-1-(propan-2-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl}carbamate. The molecular formula is $C_{22}H_{27}ClFN_7O_4S$ and the molecular weight is 540 daltons. The chemical structure of encorafenib is shown below:



Reference ID: 4588634

Encorafenib is a white to almost white powder. In aqueous media, encorafenib is slightly soluble at pH 1, very slightly soluble at pH 2, and insoluble at pH 3 and higher.

BRAFTOVI (encorafenib) capsules for oral use contain 75 mg of encorafenib with the following inactive ingredients: copovidone, poloxamer 188, microcrystalline cellulose, succinic acid, crospovidone, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate (vegetable origin). The capsule shell contains gelatin, titanium dioxide, iron oxide red, iron oxide yellow, ferrosoferric oxide, monogramming ink (pharmaceutical glaze, ferrosoferric oxide, propylene glycol).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Encorafenib is a kinase inhibitor that targets BRAF V600E, as well as wild-type BRAF and CRAF in in vitro cell-free assays with IC_{50} values of 0.35, 0.47, and 0.3 nM, respectively. Mutations in the BRAF gene, such as BRAF V600E, can result in constitutively activated BRAF kinases that may stimulate tumor cell growth. Encorafenib was also able to bind to other kinases in vitro including JNK1, JNK2, JNK3, LIMK1, LIMK2, MEK4, and STK36 and reduce ligand binding to these kinases at clinically achievable concentrations ($\leq$0.9 μM).

Encorafenib inhibited in vitro growth of tumor cell lines expressing BRAF V600 E, D, and K mutations. In mice implanted with tumor cells expressing BRAF V600E, encorafenib induced tumor regressions associated with RAF/MEK/ERK pathway suppression.

Encorafenib and binimetinib target two different kinases in the RAS/RAF/MEK/ERK pathway. Compared with either drug alone, coadministration of encorafenib and binimetinib resulted in greater anti-proliferative activity in vitro in BRAF mutation-positive cell lines and greater anti-tumor activity with respect to tumor growth inhibition in BRAF V600E mutant human melanoma xenograft studies in mice. Additionally, the combination of encorafenib and binimetinib delayed the emergence of resistance in BRAF V600E mutant human melanoma xenografts in mice compared to either drug alone.

In the setting of BRAF-mutant CRC, induction of EGFR-mediated MAPK pathway activation has been identified as a mechanism of resistance to BRAF inhibitors. Combinations of a BRAF inhibitor and agents targeting EGFR have been shown to overcome this resistance mechanism in nonclinical models. Coadministration of encorafenib and cetuximab had an anti-tumor effect greater than either drug alone, in a mouse model of colorectal cancer with mutated BRAF V600E.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

A dedicated study to evaluate the QT prolongation potential of BRAFTOVI has not been conducted. BRAFTOVI is associated with dose-dependent QTc interval prolongation. Based on a central tendency analysis of QTc in a study of adult patients with melanoma who received the recommended dose of BRAFTOVI in combination with binimetinib, the largest mean (90% CI) QTcF change from baseline (ΔQTcF) was 18 (14 to 22) ms *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of encorafenib were studied in healthy subjects and patients with solid tumors, including advanced and unresectable or metastatic cutaneous melanoma harboring a BRAF V600E or V600K mutation and BRAF V600E mutation-positive metastatic CRC. After a single dose, systemic exposure of encorafenib was dose proportional over the dose range of 50 mg to 700 mg (0.1 to 1.6 times the maximum recommended dose of 450 mg). After once-daily dosing, systemic exposure of encorafenib was less than dose proportional over the dose range of 50 mg to 800 mg (0.1 to 1.8 times the maximum recommended dose of 450 mg). Steady-state was reached within 15 days, with exposure being 50% lower compared to Day 1; intersubject variability (CV%) of AUC ranged from 12% to 69%.

Absorption

The median T_{max} of encorafenib is 2 hours. At least 86% of the dose is absorbed.

Reference ID: 4588634

Effect of Food

Following administration of a single dose of BRAFTOVI 100 mg (0.2 times the maximum recommended dose of 450 mg) with a high-fat, high-calorie meal (consisting of approximately 150 calories from protein, 350 calories from carbohydrates, and 500 calories from fat) the mean maximum encorafenib concentration (C_{max}) decreased by 36% and there was no effect on AUC.

Distribution

The geometric mean (CV%) of apparent volume of distribution is 164 L (70%). The protein binding of encorafenib is 86% in vitro. The blood-to-plasma concentration ratio is 0.58.

Elimination

The mean (CV%) terminal half-life ($t_{1/2}$) of encorafenib is 3.5 hours (17%), and the apparent clearance is 14 L/h (54%) at day 1, increasing to 32 L/h (59%) at steady-state at the maximum recommended dose of 450 mg.

Metabolism

Encorafenib is primarily metabolized by CYP3A4 (83%) and to a lesser extent by CYP2C19 (16%) and CYP2D6 (1%).

Excretion

Following a single radiolabeled dose of 100 mg encorafenib, 47% (5% unchanged) of the administered dose was recovered in feces and 47% (2% unchanged) in urine.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of encorafenib were observed based on age (19 to 94 years), sex, body weight (34 to 168 kg), mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A), and mild or moderate renal impairment (CLcr 30 to < 90 mL/min). The effect of race or ethnicity, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class B or C), and severe renal impairment (CLcr <30 mL/min) on encorafenib pharmacokinetics have not been studied.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

CYP3A4 Inhibitors: Coadministration of posaconazole (strong CYP3A4 inhibitor) or diltiazem (moderate CYP3A4 inhibitor) increased AUC of encorafenib by 3- and 2-fold, respectively, and increased C_{max} by 68% and 45%, respectively, after a single dose of 50 mg BRAFTOVI (0.1 times the maximum recommended dose of 450 mg).

CYP3A4 Inducers: The effect of a CYP3A4 inducer on encorafenib exposure has not been studied. However, encorafenib (CYP3A4 inducer in vitro) exposures were lower at steady-state compared to the first dose in clinical studies, suggesting CYP3A4 auto-induction.

Proton Pump Inhibitors: No clinically significant differences in encorafenib pharmacokinetics were observed when coadministered with rabeprazole.

Binimetinib: No clinically significant differences in the pharmacokinetics of binimetinib (UGT1A1 substrate) were observed when coadministered with BRAFTOVI (UGT1A1 inhibitor).

Cetuximab: No clinically significant differences in the pharmacokinetics of encorafenib or cetuximab were observed when the recommended BRAFTOVI dose of 300 mg was coadministered with cetuximab.

In Vitro Studies

CYP/UGT Enzymes: Encorafenib is a reversible inhibitor of UGT1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2D6, and CYP3A, and a time-dependent inhibitor of CYP3A4 at clinically relevant plasma concentrations. Encorafenib is an inducer of CYP2B6, CYP2C9, and CYP3A4 at clinically relevant plasma concentrations.

Reference ID: 4588634

Transporters Systems: Encorafenib is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) but not of breast cancer resistance protein (BCRP), multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2), organic anion transporting polypeptide (OATP1B1, OATP1B3) or organic cation transporter (OCT1) at clinically relevant plasma concentrations.

Encorafenib is an inhibitor of P-gp, BCRP, OCT2, organic anion transporter (OAT1, OAT3), OATP1B1, and OATP1B3, but not of OCT1 or MRP2 at clinically relevant plasma concentrations.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies with encorafenib have not been conducted. Encorafenib was not genotoxic in studies evaluating reverse mutations in bacteria, chromosomal aberrations in mammalian cells, or micronuclei in bone marrow of rats.

No dedicated fertility studies were performed with encorafenib in animals. In a general toxicology study in rats, decreased testes and epididymis weights, tubular degeneration in testes, and oligospermia in epididymides were observed at doses approximately 13 times the human exposure at the 450 mg clinical dose based on AUC. No effects on reproductive organs were observed in either sex in any of the non-human primate toxicity studies.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Adverse histopathology findings of hyperplasia and hyperkeratosis occurred in the stomach of rats at encorafenib doses of 20 mg/kg/day (approximately 14 times the human exposure at the 450 mg clinical dose based on AUC) or greater, in both 4 and 13-week studies.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 BRAF V600E or V600K Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma

BRAFTOVI in combination with binimetinib was evaluated in a randomized, active-controlled, open-label, multicenter trial (COLUMBUS; NCT01909453). Eligible patients were required to have BRAF V600E or V600K mutation-positive unresectable or metastatic melanoma, as detected using the bioMerieux THxID™BRAF assay. Patients were permitted to have received immunotherapy in the adjuvant setting and one prior line of immunotherapy for unresectable locally advanced or metastatic disease. Prior use of BRAF inhibitors or MEK inhibitors was prohibited. Randomization was stratified by American Joint Committee on Cancer (AJCC) Stage (IIIB, IIIC, IVM1a or IVM1b, versus IVM1c), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0 versus 1), and prior immunotherapy for unresectable or metastatic disease (yes versus no).

Patients were randomized (1:1:1) to receive BRAFTOVI 450 mg once daily in combination with binimetinib 45 mg twice daily (BRAFTOVI in combination with binimetinib), BRAFTOVI 300 mg once daily, or vemurafenib 960 mg twice daily. Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity. Only the results of the approved dosing (BRAFTOVI 450 mg in combination with binimetinib 45 mg) are described below.

The major efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS), as assessed by a blinded independent central review, to compare BRAFTOVI in combination with binimetinib with vemurafenib. Additional efficacy outcome measures included overall survival (OS), as well as objective response rate (ORR) and duration of response (DoR) which were assessed by central review.

A total of 577 patients were randomized, 192 to the BRAFTOVI in combination with binimetinib arm, 194 to the BRAFTOVI arm, and 191 to the vemurafenib arm. Of the 383 patients randomized to either the BRAFTOVI in combination with binimetinib or the vemurafenib arms, the median age was 56 years (20 to 89 years), 59% were male, 91% were White, and 72% had baseline ECOG performance status of 0. Ninety-five percent (95%) had metastatic disease, 65% were Stage IVM1c, and 4% received prior CTLA-4, PD-1, or PD-L1 directed antibodies. Twenty-eight percent (28%) had elevated baseline serum lactate dehydrogenase (LDH), 45% had ≥ 3 organs with tumor involvement at baseline, and 3% had brain metastases. Based on centralized testing, 100% of patients' tumors tested positive for BRAF mutations; BRAF V600E (88%), BRAF V600K (11%), or both (<1%).

Reference ID: 4588634

BRAFTOVI in combination with binimetinib demonstrated a statistically significant improvement in PFS compared to vemurafenib. Efficacy results are summarized in Table 9 and Figure 1.

Table 9: Efficacy Results for COLUMBUS

	BRAFTOVI with binimetinib N=192	**Vemurafenib N=191**
Progression-Free Survival		
Number of events (%)	98 (51)	106 (55)
Progressive disease	88 (46)	104 (54)
Death	10 (5)	2 (1)
Median PFS, months (95% CI)	14.9 (11, 18.5)	7.3 (5.6, 8.2)
HR (95% CI)[a]	0.54 (0.41, 0.71)	
P-value[b]	<0.0001	
Overall Survival[c]		
Number of events (%)	105 (55)	127 (67)
Median OS, months (95% CI)	33.6 (24.4, 39.2)	16.9 (14.0, 24.5)
HR (95% CI)[a]	0.61 (0.47, 0.79)	
Overall Response Rate		
ORR (95% CI)	63% (56%, 70%)	40% (33%, 48%)
CR	8%	6%
PR	55%	35%
Duration of Response		
Median DoR, months (95% CI)	16.6 (12.2, 20.4)	12.3 (6.9, 16.9)

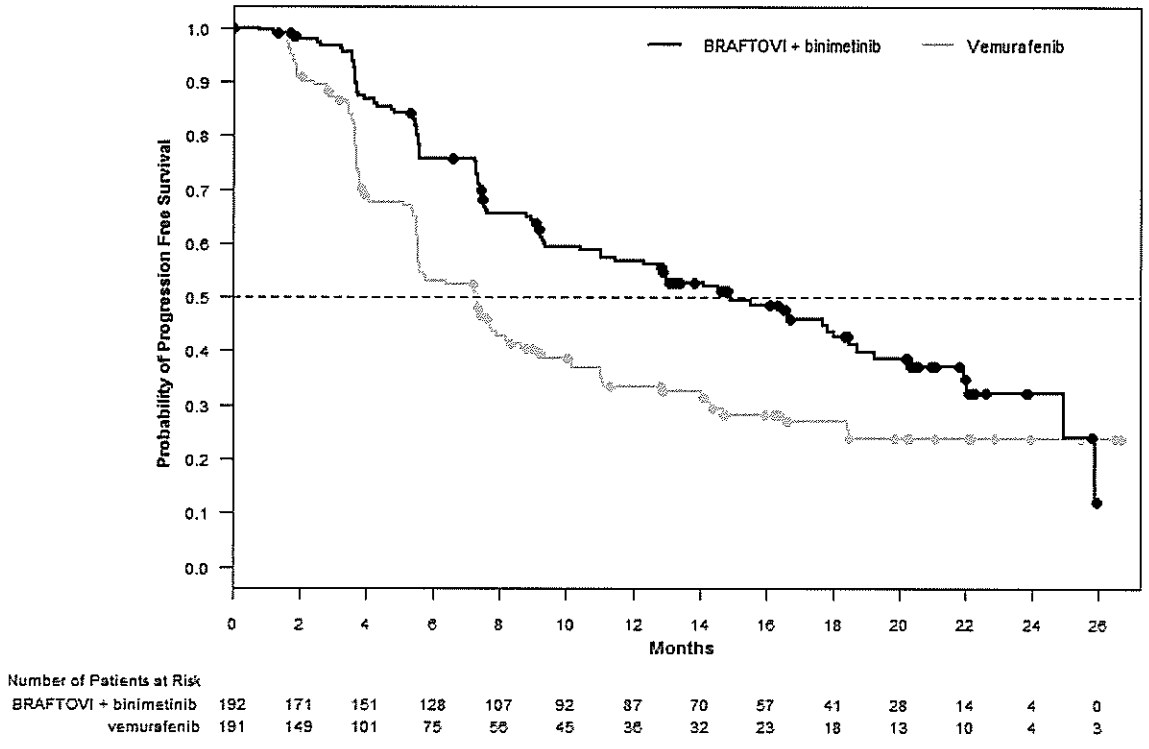
CI = Confidence interval; CR = Complete response; DoR = Duration of response; HR = Hazard ratio; NE = Not estimable; ORR = Overall response rate; OS = Overall survival; PFS = Progression-free survival; PR = Partial response.

[a] Estimated with Cox proportional hazard model adjusted by the following stratification factors: American Joint Committee on Cancer (AJCC) Stage (IIIB, IIIC, IVM1a or IVM1b, versus IVM1c) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0 versus 1).

[b] Log-rank test adjusted by the same stratification factors.

[c] Based on a cutoff date of 17.6 months after the date of the PFS analysis.

Figure 1: Kaplan-Meier Curves for Progression-Free Survival in COLUMBUS



Reference ID: 4588634

14.2 BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Colorectal Cancer (CRC)

BRAFTOVI in combination with cetuximab was evaluated in a randomized, active-controlled, open-label, multicenter trial (BEACON CRC; NCT02928224). Eligible patients were required to have BRAF V600E mutation-positive metastatic colorectal cancer (CRC), as detected using the Qiagen therascreen BRAF V600E RGQ polymerase chain reaction (PCR) Kit, with disease progression after 1 or 2 prior regimens. Other key eligibility criteria included absence of prior treatment with a RAF, MEK, or EGFR inhibitor, eligibility to receive cetuximab per local labeling with respect to tumor RAS status, and ECOG performance status (PS) 0-1. Randomization was stratified by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0 versus 1), prior use of irinotecan (yes versus no), and cetuximab product used (US-licensed versus EU-approved).

Patients were randomized 1:1:1 to one of the following treatment arms:

- BRAFTOVI 300 mg orally once daily in combination with cetuximab (BRAFTOVI/cetuximab arm)
- BRAFTOVI 300 mg orally once daily in combination with binimetinib and cetuximab
- Irinotecan with cetuximab or FOLFIRI with cetuximab (control arm)

The dosage of cetuximab in all patients was 400 mg/m^2 intravenously for the first dose followed by 250 mg/m^2 weekly.

Patients in the control arm received cetuximab with either irinotecan 180 mg/m^2 intravenously on Days 1 and 15 of each 28-day cycle or FOLFIRI intravenously (irinotecan 180 mg/m^2 on Days 1 and 15; folinic acid 400 mg/m^2 on Days 1 and 15; then fluorouracil 400 mg/m^2 bolus on Days 1 and 15 followed by fluorouracil 2400 mg/m^2/day by continuous infusion over 2 days).

Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity. Only the results of the approved regimen (BRAFTOVI in combination with cetuximab) are described below.

The major efficacy outcome measure was overall survival (OS). Additional efficacy outcome measures included progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR), and duration of response (DoR) as assessed by blinded independent central review (BICR). OS and PFS were assessed in all randomized patients. ORR and DoR were assessed in the subset of the first 220 patients included in the randomized portion of the BRAFTOVI/cetuximab and control arm of the study.

A total of 220 patients were randomized to the BRAFTOVI/cetuximab arm and 221 to the control arm. Of these 441 patients, the median age was 61 years; 53% were female; 80% were White and 15% were Asian. Fifty percent (50%) had baseline ECOG performance status of 0; 66% received 1 prior therapy and 34% received 2; 93% received prior oxaliplatin and 52% received prior irinotecan.

BRAFTOVI in combination with cetuximab demonstrated a statistically significant improvement in OS, ORR, and PFS compared to the active comparator. Efficacy results are summarized in Table 10 and Figure 2.

Reference ID: 4588634

Table 10: Efficacy Results from BEACON CRC

	BRAFTOVI with cetuximab N = 220	**Irinotecan with cetuximab or FOLFIRI with cetuximab N = 221**
Overall Survival		
Number of Events (%)	93 (42)	114 (52)
Median OS, months (95% CI)	8.4 (7.5, 11.0)	5.4 (4.8, 6.6)
HR (95% CI)[a,b]	0.60 (0.45, 0.79)	
P-value[a,c]	0.0003	
Overall Response Rate (per BICR)		
ORR (95% CI)[d]	20% (13%, 29%)	2% (0%, 7%)
CR	5%	0%
PR	15%	2%
P-value[a,e]	<0.0001	
Median DoR, months (95% CI)	6.1 (4.1, 8.3)	NR (2.6, NR)
Progression Free Survival (per BICR)		
Number of events (%)	133 (60)	128 (58)
Progressive disease	110 (50)	101 (46)
Death	23 (10)	27 (12)
Median PFS, months (95% CI)	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.4, 1.7)
HR (95% CI)[a,b]	0.40 (0.31, 0.52)	
P-value[a,f]	< 0.0001	

CI = Confidence interval; CR = Complete response; DoR = Duration of response; HR = Hazard ratio; NR = Not reached; ORR = Overall response rate; OS = Overall survival; PFS = Progression-free survival; PR = Partial response.

[a] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab (US-licensed versus EU-approved) and prior irinotecan use at randomization.

[b] Stratified Cox proportional hazard model.

[c] Stratified log-rank test, tested at alpha level of 0.0084.

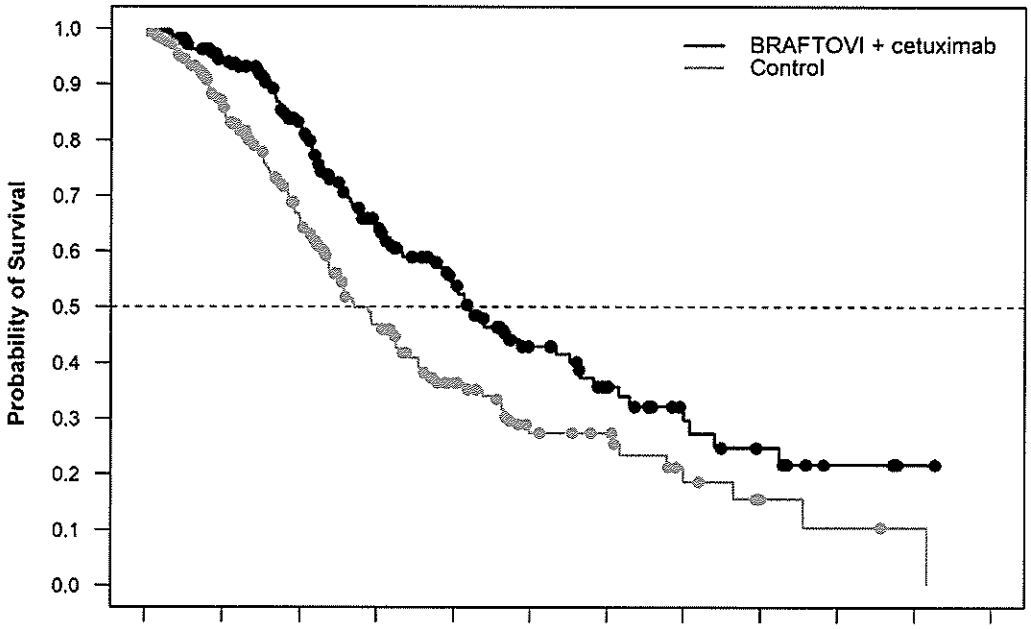
[d] BRAFTOVI/cetuximab arm (n=113) and control arm (n=107).

[e] Cochran-Mantel-Haenszel test; tested at alpha level of 0.05.

[f] Stratified log-rank test, tested at alpha level of 0.0234.

Reference ID: 4588634

Figure 2: Kaplan-Meier Curves for Overall Survival in BEACON CRC



Number of Patients at Risk												
BRAFTOVI + cetuximab	220	184	133	87	57	33	21	12	8	3	1	0
Control	221	158	102	60	34	18	15	7	4	2	1	0

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

BRAFTOVI (encorafenib) is supplied as 75 mg hard gelatin capsules.

75 mg: stylized "A" on beige cap and "LGX 75mg" on white body, available in cartons (NDC 70255-025-01) containing two bottles of 90 capsules each (NDC 70255-025-02) and cartons (NDC 70255-025-03) containing two bottles of 60 capsules each (NDC 70255-025-04).

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Do not use if safety seal under cap is broken or missing. Dispense in original bottle. Do not remove desiccant. Protect from moisture. Keep container tightly closed.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Inform patients of the following:

New Primary Cutaneous Malignancies

Advise patients to contact their healthcare provider immediately for change in or development of new skin lesions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hemorrhage

Advise patients to notify their healthcare provider immediately with any symptoms suggestive of hemorrhage, such as unusual bleeding *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Uveitis

Advise patients to contact their healthcare provider if they experience any changes in their vision *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Reference ID: 4588634

QT Prolongation

Advise patients that BRAFTOVI can cause QTc interval prolongation and to inform their physician if they have any QTc interval prolongation symptoms, such as syncope *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

- Advise females with reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, during treatment with BRAFTOVI *[see Warnings and Precautions (5.6), Use in Specific Populations (8.1)]*.
- Advise females of reproductive potential to use effective non-hormonal contraception during treatment with BRAFTOVI and for 2 weeks after the final dose *[Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with BRAFTOVI and for 2 weeks after the final dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Infertility

Advise males of reproductive potential that BRAFTOVI may impair fertility *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Strong or Moderate CYP3A Inducers or Inhibitors

Coadministration of BRAFTOVI with a strong or moderate CYP3A inhibitor may increase encorafenib concentrations; while coadministration of BRAFTOVI with a strong or moderate CYP3A inducer may decrease encorafenib concentrations. Advise patients that they need to avoid certain medications while taking BRAFTOVI and to inform their healthcare provider of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, vitamins, and herbal products. Advise patients to avoid grapefruit or grapefruit juice while taking BRAFTOVI *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Storage

BRAFTOVI is moisture sensitive. Advise patients to store BRAFTOVI in the original bottle with desiccant and to keep the cap of the bottle tightly closed. Do not remove the desiccants from the bottle.

Distributed by:

Array BioPharma Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301

© 2020 Array BioPharma Inc. All rights reserved.
BRAFTOVI® is a registered trademark of Array BioPharma Inc. in the United States and various other countries.

MEDICATION GUIDE

BRAFTOVI® (braf-TOE-vee)

(encorafenib)

capsules

Important information: BRAFTOVI is used with other medicines, either binimetinib or cetuximab. Read the Patient Information leaflet that comes with binimetinib if used with binimetinib, and talk to your healthcare provider about cetuximab if used with cetuximab.

What is the most important information I should know about BRAFTOVI?

BRAFTOVI may cause serious side effects, including:

- **Risk of new skin cancers.** BRAFTOVI when used alone, or with binimetinib or cetuximab, may cause skin cancers called cutaneous squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma.

  Talk to your healthcare provider about your risk for these cancers.

  Check your skin and tell your healthcare provider right away about any skin changes, including a:
  - new wart
  - skin sore or reddish bump that bleeds or does not heal
  - change in size or color of a mole

  Your healthcare provider should check your skin before treatment with BRAFTOVI, every 2 months during treatment, and for up to 6 months after you stop treatment with BRAFTOVI to look for any new skin cancers.

  Your healthcare provider should also check for cancers that may not occur on the skin. Tell your healthcare provider about any new symptoms that develop during treatment with BRAFTOVI.

  See "**What are the possible side effects of BRAFTOVI?**" for more information about side effects.

What is BRAFTOVI?

BRAFTOVI is a prescription medicine used:

- in combination with a medicine called binimetinib to treat people with a type of skin cancer called melanoma:
  - that has spread to other parts of the body or cannot be removed by surgery, **and**
  - that has a certain type of abnormal "BRAF" gene
- in combination with a medicine called cetuximab, for the treatment of adults with cancer of your colon or rectum (colorectal cancer):
  - that has been previously treated, **and**
  - that has spread to other parts of the body, **and**
  - that has a certain type of abnormal "BRAF" gene

BRAFTOVI should not be used to treat people with wild-type BRAF melanoma or wild-type BRAF colorectal cancer. Your healthcare provider will perform a test to make sure that BRAFTOVI is right for you.

It is not known if BRAFTOVI is safe and effective in children.

Before taking BRAFTOVI, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have had bleeding problems
- have eye problems
- have heart problems, including a condition called long QT syndrome
- have been told that you have low blood levels of potassium, calcium, or magnesium
- have liver or kidney problems
- are pregnant or plan to become pregnant. BRAFTOVI can harm your unborn baby.
  - Females who are able to become pregnant should use effective non-hormonal birth control (contraception) during treatment with BRAFTOVI and for 2 weeks after the final dose of BRAFTOVI. Birth control methods that contain hormones (such as birth control pills, injections or transdermal systems) may not work as well during treatment with BRAFTOVI.
  - Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you during this time.
  - Your healthcare provider will do a pregnancy test before you start taking BRAFTOVI. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you might be pregnant during treatment with BRAFTOVI.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if BRAFTOVI passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment with BRAFTOVI and for 2 weeks after the final dose of BRAFTOVI. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during this time.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

BRAFTOVI and certain other medicines can affect each other, causing side effects or affecting how BRAFTOVI or the other medicines work.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take BRAFTOVI?

- Take BRAFTOVI exactly as your healthcare provider tells you. Do not change your dose or stop taking BRAFTOVI unless your healthcare provider tells you to.
- Your healthcare provider may change your dose of BRAFTOVI, temporarily stop, or completely stop your treatment with BRAFTOVI if you develop certain side effects.
- For melanoma, take BRAFTOVI in combination with binimetinib by mouth one time each day.
- For colorectal cancer, take BRAFTOVI by mouth one time each day. You will also receive cetuximab through a vein in your arm (intravenously) given by your healthcare provider.
- BRAFTOVI may be taken with or without food.
- Avoid grapefruit during treatment with BRAFTOVI. Grapefruit products may increase the amount of BRAFTOVI in your body.
- If you miss a dose of BRAFTOVI, take it as soon as you remember. If it is within 12 hours of your next scheduled dose, take your next dose at your regular time. Do not make up for the missed dose.
- Do not take an extra dose if you vomit after taking your scheduled dose. Take your next dose at your regular time.
- If you stop treatment with binimetinib or cetuximab, talk to your healthcare provider about your BRAFTOVI treatment. Your BRAFTOVI dose may need to be changed or stopped.

What are the possible side effects of BRAFTOVI?

BRAFTOVI may cause serious side effects, including:

See "**What is the most important information I should know about BRAFTOVI?**"

- **Bleeding problems.** BRAFTOVI, when taken with binimetinib or cetuximab, can cause serious bleeding problems, including in your stomach or brain, that can lead to death. Call your healthcare provider and get medical help right away if you have any signs of bleeding, including:
  - headaches, dizziness, or feeling weak
  - cough up blood or blood clots
  - vomit blood or your vomit looks like "coffee grounds"
  - red or black stools that look like tar
- **Eye problems.** Tell your healthcare provider right away if you develop any of these symptoms of eye problems:
  - blurred vision, loss of vision, or other vision changes
  - see colored dots
  - see halos (blurred outline around objects)
  - eye pain, swelling, or redness
- **Changes in the electrical activity of your heart called QT prolongation.** QT prolongation can cause irregular heartbeats that can be life threatening. Your healthcare provider should do tests before you start taking BRAFTOVI with binimetinib or cetuximab and during your treatment to check your body salts (electrolytes). Tell your healthcare provider right away if you feel faint, lightheaded, dizzy or if you feel your heart beating irregularly or fast while taking BRAFTOVI with binimetinib or cetuximab. These symptoms may be related to QT prolongation.

The most common side effects of BRAFTOVI when taken in combination with binimetinib, include:

- fatigue
- nausea
- vomiting
- abdominal pain
- pain or swelling of your joints (arthralgia)

The most common side effects of BRAFTOVI when taken in combination with cetuximab, include:

- fatigue
- nausea
- diarrhea

- acne-like rash (dermatitis acneiform)
- abdominal pain
- decreased appetite
- pain or swelling of your joints (arthralgia)
- rash

BRAFTOVI may cause fertility problems in males. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.

These are not all the possible side effects of BRAFTOVI.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

You may also report side effects to Array BioPharma Inc. at 1-844-792-7729.

How should I store BRAFTOVI?

- Store BRAFTOVI at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store BRAFTOVI in the original bottle.
- Keep the BRAFTOVI bottle tightly closed and protect it from moisture.
- BRAFTOVI comes with a desiccant packet in the bottle to help protect your medicine from moisture. Do not remove the desiccant packet from the bottle.

Keep BRAFTOVI and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of BRAFTOVI.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use BRAFTOVI for a condition for which it was not prescribed. Do not give BRAFTOVI to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about BRAFTOVI that is written for health professionals.

What are the ingredients in BRAFTOVI?

Active ingredient: encorafenib

Inactive ingredients: copovidone, poloxamer 188, microcrystalline cellulose, succinic acid, crospovidone, colloidal silicon dioxide, and magnesium stearate of vegetable origin

Capsule shell: gelatin, titanium dioxide, iron oxide red, iron oxide yellow, ferrosoferric oxide, monogramming ink (pharmaceutical glaze, ferrosoferric oxide, propylene glycol)

Distributed by: Array BioPharma Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. Boulder, Colorado 80301.

BRAFTOVI® is a registered trademark of Array BioPharma Inc. in the United States and various other countries.

For more information, go to www.BRAFTOVIMEKTOVI.com or call 1-844-792-7729.

© 2020 Array BioPharma Inc. All rights reserved.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 04/2020

This is a representation of an electronic record that was signed electronically. Following this are manifestations of any and all electronic signatures for this electronic record.

/s/

STEVEN J LEMERY
04/08/2020 12:53:19 PM

1.6.3 欧州の添付文書

以下に、欧州添付文書を添付する。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Braftovi 50 mg hard capsules
Braftovi 75 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Braftovi 50 mg hard capsules
Each hard capsule contains 50 mg of encorafenib.

Braftovi 75 mg hard capsules
Each hard capsule contains 75 mg of encorafenib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule (capsule).

Braftovi 50 mg hard capsules
Orange opaque cap and flesh opaque body, printed with a stylised "A" on the cap and "LGX 50mg" on the body. The length of the capsule is approximately 22 mm.

Braftovi 75 mg hard capsules
Flesh coloured opaque cap and white opaque body, printed with a stylised "A" on the cap and "LGX 75mg" on the body. The length of the capsule is approximately 23 mm.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Encorafenib is indicated:

- in combination with binimetinib for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation (see sections 4.4 and 5.1).

- in combination with cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with a BRAF V600E mutation, who have received prior systemic therapy (see sections 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Encorafenib treatment should be initiated and supervised under the responsibility of a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

Posology

Melanoma
The recommended dose of encorafenib is 450 mg (six 75 mg capsules) once daily, when used in combination with binimetinib.

Colorectal cancer
The recommended dose of encorafenib is 300 mg (four 75 mg capsules) once daily, when used in combination with cetuximab.

Dose modification

Melanoma
The management of adverse reactions may require dose reduction, temporary interruption or treatment discontinuation of encorafenib (see Tables 1, 3 and 4).
For information on the posology and recommended dose modifications of binimetinib, see section 4.2 of binimetinib SmPC.

Dose reduction recommendations for encorafenib are presented in Table 1.

Table 1: Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib in melanoma indication

Dose level	**Encorafenib dose** when used in combination with binimetinib
Starting dose	450 mg once daily
1st dose reduction	300 mg once daily
2nd dose reduction	200 mg once daily
Subsequent modification	There are limited data for dose reduction to 100 mg once daily. Encorafenib should be permanently discontinued if patient is unable to tolerate 100 mg once daily.

Administration of encorafenib at a dose of 450 mg once daily as a single agent is not recommended. If binimetinib is temporarily interrupted, encorafenib should be reduced at 300 mg once daily during the time of binimetinib dose interruption (see section 4.2 of binimetinib Summary of Product Characteristics [SmPC]) as encorafenib is not well-tolerated at the dose of 450 mg as a single agent. If binimetinib is permanently discontinued, encorafenib should be discontinued.

If encorafenib is temporarily interrupted (see Tables 3 and 4), binimetinib should be interrupted. If encorafenib is permanently discontinued, then binimetinib should be discontinued.

If treatment-related toxicities occur, then encorafenib and binimetinib should be dose reduced, interrupted or discontinued. Dose modifications are necessary for binimetinib only (adverse reactions primarily related to binimetinib) for the following: retinal pigment epithelial detachment (RPED), retinal vein occlusion (RVO), interstitial lung disease/pneumonitis, cardiac dysfunction, creatine phosphokinase (CK) elevation and rhabdomyolysis, and venous thromboembolism (VTE).
If one of these toxicities occurs, see section 4.2 of binimetinib SmPC for dose modification instructions for binimetinib.

Colorectal cancer
The management of adverse reactions may require dose reduction, temporary interruption or treatment discontinuation of encorafenib (see Tables 2, 3 and 4).
For information on the posology and recommended dose modifications of cetuximab, see section 4.2 of cetuximab SmPC.

Dose reduction recommendations for encorafenib are presented in Table 2.

Table 2: Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with cetuximab in CRC indication

Dose level	**Encorafenib dose** when used in combination with cetuximab
Starting dose	300 mg once daily
1st dose reduction	225 mg once daily
2nd dose reduction	150 mg once daily

If encorafenib is permanently discontinued, cetuximab should be discontinued.
If cetuximab is permanently discontinued, encorafenib should be discontinued.

Melanoma and colorectal cancer
Dose modifications in case of adverse reactions are provided below and in Tables 3 and 4.

For new primary cutaneous malignancies: No dose modifications are required for encorafenib.

For new primary non-cutaneous RAS mutation-positive malignancies: it should be considered to discontinue encorafenib permanently.

Table 3: Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib or in combination with cetuximab for selected adverse reactions

Severity of adverse reaction[a]	**Encorafenib**
Cutaneous reactions	
• Grade 2	Encorafenib should be maintained. If rash worsens or does not improve within 2 weeks with treatment, encorafenib should be withheld until Grade 0 or 1 and then resumed at the same dose.
• Grade 3	Encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 and resumed at the same dose if first occurrence, or resumed at a reduced dose if recurrent Grade 3.
• Grade 4	Encorafenib should be permanently discontinued.
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES)	
• Grade 2	Encorafenib should be maintained and supportive measures such as topical therapy should be instituted. If not improved despite supportive therapy within 2 weeks, encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 and treatment should be resumed at same dose level or at a reduced dose.
• Grade 3	Encorafenib should be withheld, supportive measures such as topical therapy should be instituted, and the patient should be reassessed weekly. Encorafenib should be resumed at same dose level or at a reduced dose level when improved to Grade 0 or 1.
Uveitis including iritis and iridocyclitis	
• Grade 1-3	If Grade 1 or 2 uveitis does not respond to specific (e.g. topical) ocular therapy or for Grade 3 uveitis, encorafenib should be withheld and ophthalmic monitoring should be repeated within 2 weeks. If uveitis is Grade 1 and it improves to Grade 0, then treatment should be resumed at the same dose. If uveitis is Grade 2 or 3 and it improves to Grade 0 or 1, then treatment should be resumed at a reduced dose.

Severity of adverse reaction[a]	Encorafenib
	If not improved within 6 weeks, ophthalmic monitoring should be repeated and encorafenib should be permanently discontinued.
• Grade 4	Encorafenib should be permanently discontinued and a follow up with ophthalmologic monitoring should be performed.
QTc Prolongation	
• QTcF > 500 ms and change ≤ 60 ms from pre-treatment value	Encorafenib should be withheld (see monitoring in section 4.4). Encorafenib should be resumed at a reduced dose when QTcF ≤500 ms. Encorafenib should be discontinued if more than one recurrence.
• QTcF>500 ms and increased by >60 ms from pre-treatment values	Encorafenib should be permanently discontinued (see monitoring in section 4.4).
Liver laboratory abnormalities	
• Grade 2 (aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) >3x ≤5x upper limit of normal (ULN))	Encorafenib should be maintained. If no improvement within 4 weeks, encorafenib should be withheld until improved to Grade 0 or 1 or to pre-treatment/baseline levels and then resumed at the same dose.
• First occurrence of Grade 3 (AST or ALT >5x ULN and blood bilirubin >2x ULN)	Encorafenib should be withheld for up to 4 weeks. • If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, it should be resumed at a reduced dose. • If not improved, encorafenib should be permanently discontinued
• First occurrence of Grade 4 (AST or ALT >20 ULN)	Encorafenib should be withheld for up to 4 weeks • If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, then it should be resumed at a reduced dose level. • If not improved, encorafenib should be permanently discontinued. Or, encorafenib should be permanently discontinued.
• Recurrent Grade 3 (AST or ALT > 5x ULN and blood bilirubin > 2x ULN)	It should be considered to permanently discontinue encorafenib.
• Recurrent Grade 4 (AST or ALT > 20 ULN)	Encorafenib should be permanently discontinued.

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03

Table 4: Recommended dose modifications for encorafenib when used in combination with binimetinib or in combination with cetuximab for other adverse reactions

Severity of adverse reaction	Encorafenib
• Recurrent or intolerable Grade 2 adverse reactions • First occurrence of Grade 3 adverse reactions	Encorafenib should be withheld for up to 4 weeks. • If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, It should be resumed at a reduced dose. • If not improved, encorafenib should be permanently discontinued
• First occurrence of any Grade 4 adverse reaction	Encorafenib should be withheld for up to 4 weeks • If improved to Grade 0 or 1 or to baseline levels, then it should be resumed at a reduced dose level. • If not improved, encorafenib should be permanently discontinued. Or, encorafenib should be permanently discontinued.
• Recurrent Grade 3 adverse reactions	Permanent discontinuation of encorafenib should be considered.
• Recurrent Grade 4 adverse reactions	Encorafenib should be permanently discontinued.

Duration of treatment
Treatment should continue until the patient no longer derives benefit or the development of unacceptable toxicity.

Missed doses
If a dose of encorafenib is missed, the patient should only take the missed dose if it is more than 12 hours until the next scheduled dose.

Vomiting
In case of vomiting after administration of encorafenib, the patient should not take an additional dose and should take the next scheduled dose.

Special populations
Elderly patients
No dose adjustment is required for patients aged 65 years and older (see section 5.2).

Hepatic impairment
Patients with mild to severe hepatic impairment may have increased encorafenib exposure (see section 5.2).
Administration of encorafenib should be undertaken with caution at a dose of 300 mg once daily in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A).
No dosing recommendation can be made in patients with moderate (Child-Pugh Class B) or severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment.

Renal impairment
No dose adjustment is required for patients with mild or moderate renal impairment based on a population pharmacokinetics (PK) analysis. There are no clinical data with encorafenib in patients with severe renal impairment. Therefore, the potential need for dose adjustment cannot be determined. Encorafenib should be used with caution in patients with severe renal impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of encorafenib have not yet been established in children and adolescents. No data are available.

Method of administration

Braftovi is for oral use. The capsules are to be swallowed whole with water. They may be taken with or without food. The concomitant administration of encorafenib with grapefruit juice should be avoided (see sections 4.4 and 4.5)

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Encorafenib is to be given in combination with binimetinib (for patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma), or in combination with cetuximab (for patients with BRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer). For additional information on warnings and precautions associated with binimetinib or cetuximab treatment, see section 4.4 of binimetinib SmPC or cetuximab SmPC.

BRAF mutation testing

Before taking encorafenib, patients must have unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation or metastatic colorectal cancer with BRAF V600E mutation confirmed by a validated test. The efficacy and safety of encorafenib have been established only in patients with melanoma tumours expressing BRAF V600E and V600K mutations or colorectal tumours expressing BRAF V600E mutation. Encorafenib should not be used in patients with wild type BRAF malignant melanoma or wild type BRAF colorectal cancer.

Encorafenib in combination with binimetinib in patients who have progressed on a BRAF inhibitor

There are limited data for the use of the combination of encorafenib with binimetinib in patients who have progressed on a prior BRAF inhibitor given for the treatment of unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation. These data show that the efficacy of the combination would be lower in these patients.

Encorafenib in combination with binimetinib in patients with brain metastases

There are limited efficacy data with the combination of encorafenib and binimetinib in patients with a BRAF V600 mutant melanoma which have metastasised to the brain (see section 5.1).

Left ventricular dysfunction (LVD)

LVD defined as symptomatic or asymptomatic decreases in ejection fraction has been reported when encorafenib is used in combination with binimetinib. It is recommended that left ventricular ejection fraction (LVEF) is assessed by echocardiogram or multi-gated acquisition (MUGA) scan before initiation of encorafenib and binimetinib, one month after initiation, and then at approximately 3-month intervals or more frequently as clinically indicated, while on treatment. If during treatment LVD occurs, see section 4.2 of binimetinib SmPC.
The safety of encorafenib in combination with binimetinib has not been established in patients with a baseline LVEF that is either below 50% or below the institutional lower limits of normal. Therefore, in these patients, binimetinib should be used with caution and for any symptomatic left ventricular dysfunction, Grade 3-4 LVEF decrease or for absolute decrease of LVEF from baseline of $\geq$ 10%, binimetinib and encorafenib should be discontinued and LVEF should be evaluated every 2 weeks until recovery.

Haemorrhage

Haemorrhages, including major haemorrhagic events, can occur with encorafenib (see section 4.8). The risk of haemorrhage may be increased with concomitant use of anticoagulant and antiplatelet therapy. The occurrence of Grade ≥3 haemorrhagic events should be managed with dose interruption or treatment discontinuation (see Table 4 in section 4.2) and as clinically indicated.

Ocular toxicities

Ocular toxicities including uveitis, iritis, and iridocyclitis can occur when encorafenib is administered. RPED has also been reported in patients treated with encorafenib in combination with binimetinib (see section 4.8).
Patients should be assessed at each visit for symptoms of new or worsening visual disturbance. If symptoms of new or worsening visual disturbances including diminished central vision, blurred vision or loss of vision are identified, a prompt ophthalmologic examination is recommended.
If uveitis including iridocyclitis and iritis occurs during treatment, see section 4.2.
If during treatment patient develops RPED or RVO, see section 4.2 of binimetinib SmPC for guidance.

QT prolongation

QT Prolongation has been observed in patients treated with BRAF-inhibitors. A thorough QT study to evaluate the QT prolongation potential of encorafenib has not been conducted.
Overall, results suggest that single agent encorafenib has the potential to cause mild increases in heart rate. Across pooled combination studies of encorafenib and binimetinib at the recommended doses and a single-agent encorafenib study, results suggest that encorafenib has the potential to result in small increases in QTc interval (see section 5.1).
There are insufficient data to exclude a clinically significant exposure dependent QT prolongation.
Due to the potential risk for QT prolongation, it is recommended that serum electrolytes abnormalities, including magnesium and potassium, are corrected and risk factors for QT prolongation controlled (e.g. congestive heart failure, bradyarrhythmias) before treatment initiation and during treatment.
It is recommended that an electrocardiogram (ECG) is assessed before initiation of encorafenib, one month after initiation, and then at approximately 3-month intervals or more frequently as clinically indicated, while on treatment. The occurrence of QTc prolongation can be managed with dose reduction, interruption or discontinuation with correction of abnormal electrolytes and control of risk factors (see section 4.2).

New primary malignancies

New primary malignancies, cutaneous and non-cutaneous, have been observed in patients treated with BRAF inhibitors and can occur when encorafenib is administered (see section 4.8).

Cutaneous malignancies
Cutaneous malignancies such as cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC) including kerathoacanthoma have been observed in patients treated with BRAF-inhibitors including encorafenib.
New primary melanoma has been observed in patients treated with BRAF inhibitors including encorafenib (see section 4.8).
Dermatologic evaluations should be performed prior to initiation of therapy with encorafenib, every 2 months while on therapy and for up to 6 months following treatment discontinuation. Suspicious skin lesions should be managed with dermatological excision and dermatopathologic evaluation.
Patients should be instructed to immediately inform their physicians if new skin lesions develop.
Encorafenib should be continued without any dose modification.

Non-cutaneous malignancies
Based on its mechanism of action, encorafenib may promote malignancies associated with activation of RAS through mutation or other mechanisms. Patients receiving encorafenib should undergo a head and neck examination, chest/abdomen computerised tomography (CT) scan, anal and pelvic examinations (for women) and complete blood cell counts prior to initiation, during and at the end of

treatment as clinically appropriate. It should be considered to permanently discontinue encorafenib in patients who develop RAS mutation-positive non-cutaneous malignancies. Benefits and risks should be carefully considered before administering encorafenib to patients with a prior or concurrent cancer associated with RAS mutation.

Liver laboratory abnormalities

Liver laboratory abnormalities including AST and ALT elevations have been observed with encorafenib (see section 4.8). Liver laboratory values should be monitored before initiation of encorafenib and monitored at least monthly during the 6 first months of treatment, then as clinically indicated. Liver laboratory abnormalities should be managed with dose interruption, reduction or treatment discontinuation (see section 4.2).

Hepatic impairment

As encorafenib is primarily metabolised and eliminated via the liver, patients with mild to severe hepatic impairment may have increased encorafenib exposure over the range of inter-subject variability exposure (see section 5.2).
In the absence of clinical data, encorafenib is not recommended in patients with moderate or severe hepatic impairment.
Administration of encorafenib should be undertaken with caution at a dose of 300 mg once daily in patients with mild hepatic impairment (see section 4.2).
Closer monitoring of encorafenib related toxicities in patients with mild hepatic impairment is recommended, including clinical examination and liver function tests, with assessment of ECGs as clinically appropriate during treatment.

Renal impairment

There are no data available in patients with severe renal impairment (see sections 4.2 and 5.2). Encorafenib should be used with caution in patients with severe renal impairment. Creatinine elevation has been commonly reported with encorafenib as single agent or in combination with binimetinib or cetuximab. Observed cases of renal failure including acute kidney injury and renal impairment were generally associated with vomiting and dehydration. Other contributing factors included diabetes and hypertension. Blood creatinine should be monitored as clinically indicated and creatinine elevation managed with dose modification or discontinuation (see Table 4 in section 4.2). Patients should ensure adequate fluid intake during treatment.

Effects of other medicinal products on encorafenib.

Concurrent use of strong CYP3A inhibitors during treatment with encorafenib should be avoided. If concomitant use with a strong CYP3A inhibitor is necessary, patients should be carefully monitored for safety (see section 4.5).
Caution should be exercised if a moderate CYP3A inhibitor is co-administered with encorafenib.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on encorafenib

Encorafenib is primarily metabolised by CYP3A4.

CYP3A4 inhibitors
Co-administration of moderate (diltiazem) and strong (posaconazole) CYP3A4 inhibitors with single doses of encorafenib in healthy volunteers resulted in a 2 and 3-fold increase in the area under the concentration-time curve (AUC), respectively and in 44.6% and 68.3% increase in maximum encorafenib concentration (C_{max}) respectively.
Model based predictions indicate that the effect of posaconazole after repeated administrations could be similar for AUC (3-fold increase) and slightly greater for C_{max} (2.7-fold increase). Model-based

predictions for ketoconazole suggest an increase of approx. 5-fold for encorafenib AUC and 3 to 4-fold for encorafenib C_{max} after administration of encorafenib 450 and 300 mg QD, respectively. Therefore, concomitant administration of encorafenib with strong CYP3A4 inhibitors should be avoided (due to increased encorafenib exposure and potential increase in toxicity, see section 5.2). Examples of strong CYP3A4 inhibitors include, but are not limited to, ritonavir, itraconazole, clarithromycin, telithromycin, posaconazole and grapefruit juice. If concomitant use of a strong CYP3A inhibitor is unavoidable, patients should be carefully monitored for safety.
Moderate CYP3A4 inhibitors should be co-administered with caution. Examples of moderate CYP3A4 inhibitors include, but are not limited to, amiodarone, erythromycin, fluconazole, diltiazem, amprenavir and imatinib. When encorafenib is co-administered with a moderate CYP3A inhibitor, patients should be carefully monitored for safety.

CYP3A4 inducers
Co-administration of encorafenib with a CYP3A4 inducer was not assessed in a clinical study; however, a reduction in encorafenib exposure is likely and may result in compromised efficacy. Examples of moderate or strong CYP3A4 inducers include, but are not limited to carbamazepine, rifampicin, phenytoin and St. John's Wort. Alternative agents with no or minimal CYP3A induction potential should be considered.

Effects of encorafenib on other medicinal products

CYP substrates
Encorafenib is both an inhibitor and inducer of CYP3A4. Concomitant use with agents that are substrates of CYP3A4 (e.g., hormonal contraceptives) may result in increased toxicity or loss of efficacy of these agents. Agents that are CYP3A4 substrates should be co-administered with caution. Encorafenib is an inhibitor of UGT1A1. Concomitant agents that are substrates of UGT1A1 (e.g. raltegravir, atorvastatin, dolutegravir) may have increased exposure and should be therefore administered with caution.

Effect of encorafenib on binimetinib
While encorafenib is a relatively potent reversible inhibitor of UGT1A1, no differences in binimetinib exposure have been observed clinically when binimetinib was co-administered with encorafenib.

Transporter substrates
Encorafenib potentially inhibits a number of transporters. Agents that are substrates of renal transporters OAT1, OAT3, OCT2 (such as furosemide, penicillin) or agents that are substrates of the hepatic transporters OATP1B1, OATP1B3, OCT1 (such as atorvastatin, bosentan) or substrates of BCRP (such as methotrexate, rosuvastatin) or substrates of P-gp (e.g. posaconazole) may have increased exposure and should be therefore co-administered with caution.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / Contraception in females

Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment with encorafenib and for at least 1 month following the last dose. Encorafenib may decrease the efficacy of hormonal contraceptives (see section 4.5). Therefore, female patients using hormonal contraception are advised to use an additional or alternative method such as a barrier method (e.g. condom) during treatment with encorafenib and for at least 1 month following the last dose.

Pregnancy

There are no data from the use of encorafenib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).
Encorafenib is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. If encorafenib is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking encorafenib, the patient should be informed of the potential hazard to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether encorafenib or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue encorafenib therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the mother.

Fertility

There are no data on the effects of encorafenib on fertility in humans. Based on findings in animals, the use of encorafenib may impact fertility in males of reproductive potential (see section 5.3). As the clinical relevance of this is unknown, male patients should be informed of the potential risk for impaired spermatogenesis.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Encorafenib has minor influence on the ability to drive or use machines. Visual disturbances have been reported in some patients treated with encorafenib during clinical studies. Patients should be advised not to drive or use machines if they experience visual disturbances or any other adverse reactions that may affect their ability to drive and use machines (see sections 4.4 and 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The safety of encorafenib (450 mg orally once daily) in combination with binimetinib (45 mg orally twice daily) was evaluated in 274 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma (hereafter referred to as the pooled Combo 450 population), based on two Phase II studies (CMEK162X2110 and CLGX818X2109) and one Phase III study (CMEK162B2301, Part 1).
At the recommended dose (n = 274) in patients with unresectable or metastatic melanoma, the most common adverse reactions (≥25%) occurring in patients treated with encorafenib administered with binimetinib were fatigue, nausea, diarrhoea, vomiting, retinal detachment, abdominal pain, arthralgia, blood CK increased and myalgia.

The safety of encorafenib (300 mg orally once daily) in combination with binimetinib (45 mg orally twice daily) was evaluated in 257 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma (hereafter referred to as the Combo 300 population), based on the Phase III study (CMEK162B2301, Part 2). The most common adverse reactions (≥25%) occurring in patients treated with encorafenib 300 mg administered with binimetinib were fatigue, nausea and diarrhoea.

The encorafenib single agent (300 mg orally once daily) safety profile is based on data from 217 patients with unresectable or metastatic BRAF V600-mutant melanoma (hereafter referred to as the pooled encorafenib 300 population). The most common adverse drug reactions (ADRs) (≥25%) reported with encorafenib 300 were hyperkeratosis, alopecia, PPES, fatigue, rash, arthralgia, dry skin, nausea, myalgia, headache, vomiting and pruritus.

The safety of encorafenib (300 mg orally once daily) in combination with cetuximab (dosed as per its SmPC) was evaluated in 216 patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer, based on the phase III study ARRAY-818-302. The most common ADRs (>25%) reported in this population were: fatigue, nausea, diarrhoea, dermatitis acneiform, abdominal pain, arthralgia/musculoskeletal pain, decreased appetite, rash and vomiting.
The rate of all study drug discontinuation due to any adverse reaction was 1.9 % in patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and the following frequency convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).
Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 5: Adverse reactions

Frequency	**Encorafenib single agent 300 mg (n = 217)**	**Encorafenib 450 mg in combination with binimetinib (n = 274)**	**Encorafenib 300 mg in combination with cetuximab (n = 216)**
Neoplasms benign, malignant and unspecified			
Very common	Skin papilloma* Melanocytic nevus		Melanocytic naevus
Common	cuSCC[a] New Primary Melanoma*	cuSCC[a] Basal cell carcinoma* Skin papilloma*	cuSCC[a] Skin papilloma* New Primary Melanoma*
Uncommon	Basal cell carcinoma		Basal cell carcinoma
Blood and lymphatic system disorders			
Very common		Anaemia	
Immune system disorders			
Common	Hypersensitivity[b]	Hypersensitivity[b]	Hypersensitivity[b]
Metabolism and nutrition disorders			
Very common	Decreased appetite		Decreased appetite
Psychiatric disorders			
Very common	Insomnia		Insomnia
Nervous system disorders			
Very common	Headache* Neuropathy peripheral* Dysgeusia*	Neuropathy peripheral* Dizziness* Headache*	Neuropathy peripheral* Headache*
Common	Facial paresis[c]	Dysgeusia*	Dizziness* Dysgeusia
Uncommon		Facial paresis[c]	
Eye disorders			
Very common		Visual impairment* RPED *	
Common		Uveitis *	
Uncommon	Uveitis*		
Cardiac disorders			
Common	Supraventricular tachycardia[d]	LVD[h]	Supraventricular tachycardia[d]
Vascular disorders			
Very common		Haemorrhage[i] Hypertension *	Haemorrhage[i]
Common		VTE[j]	

Gastrointestinal disorders			
Very common	Nausea Vomiting* Constipation	Nausea Vomiting* Constipation Abdominal pain* Diarrhoea*	Nausea Vomiting Constipation Abdominal pain* Diarrhoea*
Common		Colitis[k]	
Uncommon	Pancreatitis*	Pancreatitis*	Pancreatitis*
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Very common	PPES Hyperkeratosis* Rash* Dry skin* Pruritus* Alopecia* Erythema[e] Skin hyperpigmentation*	Hyperkeratosis* Rash* Dry skin* Pruritus* Alopecia*	Dermatitis acneiform* Rash* Dry skin* Pruritus*
Common	Dermatitis acneiform* Skin exfoliation[f] Photosensitivity*	Dermatitis acneiform* PPES Erythema* Panniculitis* Photosensitivity*	Skin hyperpigmentation PPES Hyperkeratosis* Alopecia Erythema[e]
Uncommon			Skin exfoliation[f]
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Very common	Arthralgia* Myalgia[g] Pain in extremity Back pain	Arthralgia* Muscular disorders/Myalgia[l] Pain in extremity Back pain	Arthralgia/Musculoskeletal pain* Myopathy/Muscular disorder* Pain in extremity Back pain
Common	Arthritis*		
Uncommon		Rhabdomyolysis	
Renal and urinary disorders			
Common	Renal failure*	Renal failure*	Renal failure*
General disorders and administration site conditions			
Very common	Fatigue* Pyrexia*	Fatigue* Pyrexia* Peripheral oedema[m]	Fatigue* Pyrexia*

Investigations			
Very common	Gamma-glutamyl transferase (GGT) increased*	Blood creatine phosphokinase increased Gamma-glutamyl transferase (GGT) increased* Transaminase increased*	
Common	Transaminase increased* Blood creatinine increased* Lipase increased	Blood alkaline phosphatase increased Blood creatinine increased* Amylase increased Lipase increased	Blood creatinine increased* Transaminase increased*
Uncommon	Amylase increased		Amylase increased Lipase increased

*composite terms which included more than one preferred term
[a] includes, but not limited to, keratoacanthoma and squamous cell carcinoma
[b] includes, but not limited to, angioedema, drug hypersensitivity, hypersensitivity, hypersensitivity vasculitis, urticaria and anaphylactic reaction
[c] includes facial nerve disorder, facial paralysis, facial paresis
[d] includes but not limited to extrasystoles and sinus tachycardia
[e] includes erythema, generalised erythema, plantar erythema
[f] includes dermatitis exfoliative, skin exfoliation, exfoliative rash
[g] includes myalgia, muscle fatigue, muscle injury, muscle spasm, muscle weakness
[h] includes left ventricular dysfunction, ejection fraction decreased, cardiac failure and ejection fraction abnormal
[i] includes haemorrhage at various sites including cerebral haemorrhage
[j] includes, but not limited to, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, embolism, thrombophlebitis, thrombophlebitis superficial and thrombosis
[k] includes colitis, colitis ulcerative, enterocolitis and proctitis
[l] includes myalgia, muscular weakness, muscle spasm, muscle injury, myopathy, myositis
[m] includes, but not limited to, fluid retention, peripheral oedema and localised oedema

When encorafenib was used at a dose of 300 mg once daily in combination with binimetinib 45 mg twice daily (Combo 300) in study CMEK162B2301-Part 2, the frequency category was lower compared to the pooled Combo 450 population for the following adverse reactions: anemia, peripheral neuropathy, haemorrhage, hypertension, pruritus (common); and colitis, increased amylase and increased lipase (uncommon).

Description of selected adverse reactions

Cutaneous malignancies
Cutaneous squamous cell carcinoma
Melanoma
In the pooled Combo 450 population, cuSCC including keratoacanthomas was observed in 3.3% (9/274) of patients. The median time to onset of the first event of cuSCC (all grades) was 6.5 months (range 1.0 to 22.8 months).

In the pooled encorafenib 300 population, cuSCC was reported in 7.4% (16/217) patients. For patients in the Phase III study (CMEK162B2301) who developed cuSCC, the median time to onset of the first event of cuSCC (all grades) was 2.3 months (range 0.3 to 12.0 months).

Colorectal cancer
In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, cuSCC including keratoacanthoma was observed in 1.4% (3/216) of patients. The times to first event of cuSCC (all grades) were 0.5, 0.6 and 3.6 months for these 3 patients.

New primary melanoma
Melanoma
In the pooled encorafenib 300 population, new primary melanoma events occurred in 4.1% of patients (9 /217) and was reported as Grade 1 in 1.4% (3/217) of patients, Grade 2 in 2.1% (4/217) of patients, Grade 3 in 0.5% (1/217) of patients and Grade 4 in 0.5% (1/217) of patients.

Colorectal cancer
In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, new primary melanoma events occurred in 1.9% of patients (4/216) and were reported as Grade 2 in 0.9% (2/216) of patients and Grade 3 in 0.9% (2/216) of patients.

Ocular events
Melanoma
In the pooled Combo 450 population, uveitis was reported in 4.4% (12/274) of patients, and was Grade 1 in 0.4% (1/274), Grade 2 in 3.6% (10/274) and Grade 3 in 0.4% (1/274). Visual impairment, including blurred vision and reduced visual acuity, occurred in 21.5% (59/274) of patients. Uveitis and visual impairment were generally reversible.
RPED occurred in 29.6% (81/274) of patients, most of them had Grade 1-2 and 1.8% (5/274) had Grade 3 events.

In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, RPED was observed in 12.5% (32/257) of patients with 0.4% (1/257) Grade 4 event.

Left ventricular dysfunction
LVD was reported when encorafenib is used in combination with binimetinib in melanoma patients (see section 4.8 of binimetinib SmPC).

Haemorrhage
Melanoma
Haemorrhagic events were observed in 17.9% (49/274) of patients in the pooled Combo 450 population. Most events were Grade 1 or 2 (14.6%) and 3.3% were Grade 3-4 events. Few patients required dose interruptions or dose reductions (0.7% or 2/274). Haemorrhagic events led to discontinuation of treatment in 1.1% (3/274) of patients. The most frequent haemorrhagic events were haematuria in 3.3% (9/274) of patients, rectal haemorrhage in 2.9% (8/274) and haematochezia in 2.9% (8/274) of patients. Fatal gastric ulcer haemorrhage, with multiple organ failure as a concurrent cause of death, occurred in one patient.
Cerebral haemorrhage was reported in 1.5% (4/274) of patients, with fatal outcome in 3 patients. All events occurred in the setting of new or progressive brain metastases.

In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, haemorrhagic events were observed in 6.6% (17/257) of patients and were Grade 3-4 in 1.6% (4/257) of patients.

Colorectal cancer
Haemorrhagic events were observed in 21.3% (46/216) of patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab; 1.4% (3/216) of patients were Grade 3 events and one fatal case was reported. Dose interruptions or dose reductions were required in 1.9% (4/216) of patients. Haemorrhagic events led to treatment discontinuation in 1 patient (0.5%).
The most frequent haemorrhagic events were epistaxis in 6.9% (15/216) of patients, haematochezia in 2.8% (6/216), rectal haemorrhage in 2.8% (6/216) of patients and haematuria in 2.8% (6/216) of patients.

Hypertension
Hypertension was reported when encorafenib was used in combination with binimetinib in melanoma patients (see section 4.8 of binimetinib SmPC).

Venous thromboembolism
VTE was reported when encorafenib is used in combination with binimetinib in melanoma patients (see section 4.8 of binimetinib SmPC).

Pancreatitis
Melanoma
In the pooled Combo 450 population, pancreatic enzyme elevation, mostly asymptomatic, was reported. Amylase and lipase elevations were reported in 3.3% (9/274) and 5.1% (14/274) of patients, respectively. Pancreatitis was reported in 0.7% (2/274) of patients. Both patients experienced Grade 3 events. Pancreatitis led to dose interruption in (0.4 %) 1/274 of patients.

Colorectal cancer
In the population treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, pancreatitis grade 3 with lipase and amylase increased events were reported in 1 patient (0.5%) and led to dose interruption.

Dermatologic reactions
Rash
Melanoma
In the pooled Combo 450 population, rash occurred in 19.7% (54/274) of patients. Most events were mild, with Grade 3 or 4 events reported in 0.7% (2/274) of patients. Rash led to discontinuation in 0.4% (1/274) patients and to dose interruption or dose modification in 1.1% (3/274) of patients.

In the pooled encorafenib 300 population, rash was reported in 43.3% (94/217) of patients. Most events were mild, with Grade 3 or 4 events reported in 4.6% (10/217) of patients. Rash led to discontinuation in 0.5% (1/217) of patients and to dose interruption or dose modification in 7.4% (16/217) of patients.

Colorectal cancer
In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, rash occurred in 30.6% (66/216) of patients. Most events were mild, with Grade 3 event reported in 0.5% (1/216) of patients. Rash led to dose interruption in 0.5% (1/216) of patients.

Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES)
Melanoma
PPES was reported in 6.2% (17/274) of patients in the pooled Combo 450 population. All the PPES adverse reactions were either Grade 1 (3.3%) or Grade 2 (2.9%). Dose interruption or dose modification occurred in 1.1% (3/274) of patients.

In the Combo 300 arm in Part 2 of the pivotal study, PPES was observed in 3.9% (10/257) of patients with Grade 3 reported in 0.4% (1/257) of patients.

In the pooled encorafenib 300 population, PPES was reported in 51.6% (112/217) of patients. Most events were mild-moderate: Grade 1 in 12.4% (27/217) of patients, Grade 2 in 26.7% (58/217) and Grade 3 in 12.4% (27/217) of patients. PPES led to discontinuation in 4.1% (9/217) of patients and to dose interruption or dose modification in 23.0% (50/217) of patients.

Colorectal cancer
In the population treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, PPES was reported in 5.1% (11/216) of patients. Most of PPES adverse reactions were either Grade 1 in 3.7 % (8/216). Grade 2 events were reported in 0.9% (2/216) of patients, and Grade 3 in 0.5% (1/216) of patients. No dose interruption, dose modification or treatment discontinuation was required.

Dermatitis acneiform
Melanoma
Dermatitis acneiform was reported when encorafenib is used in combination with binimetinib (see section 4.8 of binimetinib SmPC).

Colorectal cancer
In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, dermatitis acneiform occurred in 33.3% (72/216) of patients and was mostly Grade 1 (25.5% (55 /216) of patients), or 2 (6.9% (15 /216) of patients). Dose reduction or interruption was reported in 2.3 % (5/216) of patients. No treatment discontinuation was reported. Dermatitis acneiform was generally reversible.

Photosensitivity
Melanoma
In the pooled Combo 450 population, photosensitivity was observed in 4.0% (11/274) of patients. Most events were Grade 1-2, with Grade 3 reported in 0.4% (1/274) of patients and no event led to discontinuation. Dose interruption or dose modification was reported in 0.4% (1/274) of patients.

In the pooled encorafenib 300 population, photosensitivity was reported in 4.1% (9/217) of patients. All events were Grade 1-2. No event required discontinuation, dose modification or interruption.

Facial paresis
Melanoma
In the pooled Combo 450 population, facial paresis occurred in 0.7% (2/274) of patients including Grade 3 in 0.4% (1/274) of patients. The events were reversible, and no event led to treatment discontinuation. Dose interruption or modification was reported in 0.4% (1/274) of patients.

In the pooled encorafenib 300 population, facial paresis was observed in 7.4% (16/217) of patients. Most events were mild-moderate: Grade 1 in 2.3% (5/217); Grade 2 in 3.7% (8/217) and Grade 3 in 1.4% (3/217) of patients. The median time to onset of the first event of facial paresis was 0.3 months (range 0.1 to 12.1 months). Facial paresis was generally reversible and led to treatment discontinuation in 0.9% (2/217). Dose interruption or modification was reported in 3.7% (8/217) and symptomatic treatment including corticosteroids was reported in 5.1% (11/217) of patients.

CK elevation and rhabdomyolysis
CK elevation and rhabdomyolysis occurred when encorafenib is used in combination with binimetinib in melanoma patients (see section 4.8 of binimetinib SmPC).

Renal dysfunction
Melanoma
In the pooled Combo 450 population, mild, mostly Grade 1, asymptomatic blood creatinine elevation was noted in 6.2% (17/274) of patients treated with the Combo 450 mg. The incidence of Grade 3 or 4 elevation was 0.7% (2/274). Renal failure events, including acute kidney injury and renal impairment, were reported in 3.3% (9/274) patients treated with encorafenib and binimetinib with Grade 3 or 4 events in 2.2% (6/274) of patients. Renal failure was generally reversible with dose interruption, rehydration and other general supportive measures.

Colorectal cancer
Blood creatinine elevation was reported in 2.8% (6/216) of patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab. All were mild except one event of Grade 4. Renal failure events were Grade 3 or 4 and reported as acute kidney injury in 1.9 % (4/216) of patients and renal failure in 0.5% (1/216) of patients.

Liver laboratory abnormality
Melanoma
The incidences of liver laboratory abnormalities reported in the pooled Combo 450 population are listed below:

- Increased transaminases: 15.7% (43/274) overall – Grade 3-4: 5.5% (15/274)
- Increased GGT: 14.6% (40/274) overall – Grade 3-4: 8.4% (23/274)

In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, the incidence of liver laboratory abnormalities was:

- Increased transaminases: 13.2% (34/257) overall – Grade 3-4: 5.4% (14/257)
- Increased GGT: 14.0% (36/257) overall – Grade 3-4: 4.7% (12/257)

Colorectal cancer
The incidence of increased transaminases in patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab was 8.8% (19/216) of patients, with Grade 3 in 1.4% (3/216) of patients.

Gastrointestinal disorders
Melanoma
In the pooled Combo 450 population, diarrhoea was observed in 38% (104/274) of patients and was Grade 3-4 in 3.3% (9/274) patients. Diarrhoea led to treatment discontinuation in 0.4% of patients and to dose interruption or dose modification in 4.4% of patients.
Constipation occurred in 24.1% (66/274) of patients and was Grade 1 or 2. Abdominal pain was reported in 27.4% (75/274) of patients and was Grade 3 in 2.6% (7/274) patients. Nausea occurred in 41.6% (114/274) with Grade 3 or 4 observed in 2.6% (7/274) of patients. Vomiting occurred in 28.1% (77/274) of patients with Grade 3 or 4 reported in 2.2% (6/274) of patients.

In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, nausea was observed in 27.2% (70/257) of patients and was Grade 3 in 1.6% (4/257) of patients. Vomiting occurred in 15.2% (39/257) of patients with Grade 3 reported in 0.4% (1/257) of patients. Diarrhoea occurred in 28.4% (73/257) of patients with Grade 3 reported in 1.6% (4/257) of patients.

Colorectal cancer
In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, diarrhoea was observed in 38.4% (83/216) of patients and was Grade 3 in 2.8% (6/216) of patients. Diarrhoea led to treatment discontinuation in 0.5% (1/216) of patients and to dose interruption or dose modification in 3.7% (8/216) of patients.

Abdominal pain was reported in 36.6% (79/216) of patients and was Grade 3 in 5.1% (11/216) of patients. Nausea occurred in 38.0% (82/216) of patients with Grade 3 observed in 0.5% (1/216) of patients. Vomiting occurred in 27.3% (59/216) of patients with Grade 3 reported in 1.4 % (3/216) of patients. Constipation occurred in 18.1% (39/216) of patients and was Grade 1 or 2.

Gastrointestinal disorders were typically managed with standard therapy.

Anaemia
Melanoma
In the pooled Combo 450 population, anaemia was reported in 19.7% (54/274) of patients; 4.7% (13/274) patients had a Grade 3 or 4. No patients discontinued treatment due to anaemia, 1.5% (4/274) required dose interruption or dose modification.

In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, anaemia was observed in 9.7% (25/257) of patients with Grade 3-4 reported in 2.7% (7/257) patients.

Headache
Melanoma
In the pooled Combo 450 population, headache occurred in 21.5% (59/274) of patients, including Grade 3 in 1.5% (4/274) of patients.

In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, headache was reported in 12.1% (31/257) of patients and was Grade 3 in 0.4% (1/257) of patients.

Colorectal cancer
In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, headache occurred in 20.4% (44/216) of patients and was Grade 1 or 2.

Fatigue
Melanoma
In the pooled Combo 450 population, fatigue occurred in 43.8% (120/274) of patients including Grade 3 in 2.9% (8/274) of patients.

In Study CMEK162B2301-Part 2, in the Combo 300 arm, fatigue was observed in 33.5% (86/257) of patients with 1.6% (4/257) Grade 3-4 events.

Colorectal cancer
In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, fatigue was reported in 56.9% (123/216) of patients including Grade 3 in 7.9% (17/216) of patients.

Special populations

Elderly
Melanoma
In patients treated with Combo 450 (n = 274), 194 patients (70.8%) were <65 years old, 65 patients (23.7%) were 65 -74 years old and 15 patients (5.5%) were aged > 75. No overall differences in safety or efficacy were observed between elderly patients (≥ 65) and younger patients. The proportions of patients experiencing adverse events (AE) and serious adverse events (SAE) were similar in patients aged <65 years and those aged ≥65 years. The most common AEs reported with a higher incidence in patients aged ≥ 65 years compared to patients aged < 65 years included diarrhoea, pruritus, GGT and blood phosphatase alkaline elevation.

Colorectal cancer
In patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab (n=216), 134 patients (62 %) were < 65 years old, 62 patients (28.7%) were 65-74 years old and 20 patients (9.3%) were aged ≥ 75. The most common AEs reported with a higher incidence in patients aged ≥ 65 years compared to patients aged < 65 years included, anaemia, asthenia, decreased appetite and dyspnoea.

In both melanoma and colorectal cancer populations, due to a very small number of patients treated in the age subgroup of patients aged ≥ 75 years, differences in the incidence of AEs compared to patients aged < 75 years could not be assessed.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms

At doses of encorafenib between 600 to 800 mg once daily, renal dysfunction (Grade 3 hypercreatinaemia) was observed in 3 out of 14 patients. The highest administered dose occurred as a dosing error in one patient who took encorafenib at a dose of 600 mg twice daily for 1 day (total dose

1200 mg). Adverse reactions reported by this patient were Grade 1 events of nausea, vomiting and blurred vision; all subsequently resolved.

Management

There is no specific treatment for overdose.
Since encorafenib is moderately bound to plasma proteins, haemodialysis is likely to be ineffective in the treatment of overdose with encorafenib. There is no known antidote for encorafenib. In the event of an overdose, encorafenib treatment should be interrupted and renal function must be monitored as well as adverse reactions. Symptomatic treatment and supportive care should be provided as needed.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agent, protein kinase inhibitor, ATC code: L01XE46

Mechanism of action

Encorafenib is a potent and highly selective ATP-competitive small molecule RAF kinase inhibitor. The half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) of encorafenib against BRAF V600E, BRAF and CRAF enzymes was determined to be 0.35, 0.47 and 0.30 nM, respectively. The encorafenib dissociation half-life was >30 hours and resulted in prolonged pERK inhibition. Encorafenib suppresses the RAF/MEK/ERK pathway in tumour cells expressing several mutated forms of BRAF kinase (V600E, D and K). Specifically, encorafenib inhibits *in vitro* and *in vivo* BRAF V600E, D and K mutant melanoma cell growth and BRAF V600E mutant colorectal cancer cell growth. Encorafenib does not inhibit RAF/MEK/ERK signalling in cells expressing wild-type BRAF.

Combination with binimetinib
Encorafenib and binimetinib (a MEK inhibitor, see section 5.1 of binimetinib SmPC) both inhibit the MAPK pathway, resulting in higher anti-tumour activity.
Additionally, the combination of encorafenib and binimetinib prevented the emergence of resistance in BRAF V600E mutant human melanoma xenografts *in vivo*.

Combination with cetuximab
One of the main mechanisms of resistance of BRAF-mutant CRC to RAF inhibitors has been identified as the re-activation of EGFR with bypassing signal transduction via BRAF. Combinations of a BRAF inhibitor, e.g.encorafenib and agents targeting EGFR, e.g. cetuximab have shown to improve anti-tumour efficacy in non-clinical models.

Clinical efficacy and safety

BRAF V600 Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma
The safety and efficacy of encorafenib in combination with binimetinib were evaluated in a 2-part Phase III, randomised (1:1:1) active-controlled, open-label, multicentre study in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 E or K mutant melanoma (Study CMEK162B2301), as detected using a BRAF assay. Patients had histologically confirmed cutaneous or unknown primary melanoma but those with uveal or mucosal melanoma were excluded. Patients were permitted to receive prior adjuvant therapy and one prior line of immunotherapy for unresectable locally advanced or metastatic disease. Prior treatment with BRAF/ MEK inhibitors was not allowed.

Study CMEK162B2301, Part 1
In Part 1, patients in the study were randomised to receive encorafenib 450 mg orally daily and binimetinib 45 mg orally twice daily (Combo 450, n = 192), encorafenib 300 mg orally daily (Enco 300, n = 194), or vemurafenib 960 mg orally twice daily (hereafter referred to as Vem, n = 191). Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity. Randomisation was stratified

by American Joint Committee on Cancer (AJCC) Stage (IIIB, IIIC, IVM1a or IVM1b, vs IVM1c) and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0 vs 1) and prior immunotherapy for unresectable or metastatic disease (yes vs no).

The primary efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) of Combo 450 compared with vemurafenib as assessed by a blinded independent review committee (BIRC). PFS as assessed by investigators (investigator assessment) was a supportive analysis. An additional secondary endpoint included PFS of Combo 450 compared with Enco 300. Other secondary efficacy comparisons between Combo 450 and either vemurafenib or Enco 300 included overall survival (OS), objective response rate (ORR), duration of response (DoR) and disease control rate (DCR) as assessed by BIRC and by investigator assessment.

The median age of patients was 56 years (range 20-89), 58% were male, 90% were Caucasian, and 72% of patients had baseline ECOG performance status of 0. Most patients had metastatic disease (95%) and were Stage IVM1c (64%); 27% of patients had elevated baseline serum lactate dehydrogenase (LDH), and 45% of patients had at least 3 organs with tumour involvement at baseline and 3.5% had brain metastases. 27 patients (5%) had received prior checkpoint inhibitors (anti-PD1/PDL1 or ipilimumab) (8 patients in Combo 450 arm (4%); 7 patients in vemurafenib arm (4%); 12 patients in Enco 300 arm (6%) including 22 patients in the metastatic setting (6 patients in Combo 450 arm; 5 patients in vemurafenib arm; 11 patients in Enco 300 arm) and 5 patients in the adjuvant setting (2 patients in Combo 450 arm; 2 patients in vemurafenib arm; 1 patient in Enco 300 arm).

The median duration of exposure was 11.7 months in patients treated with Combo 450, 7.1 months in patients treated with Enco 300 and 6.2 months in patients treated with vemurafenib. The median relative dose intensity (RDI) for Combo 450 was 100% for encorafenib and 99.6% for binimetinib; the median RDI was 86.2% for Enco 300 and 94.5% for vemurafenib.

Part 1 of Study CMEK162B2301 demonstrated a statistically significant improvement in PFS in the patients treated with Combo 450 compared with patients treated with vemurafenib. Table 6 and Figure 1 summarise the PFS and other efficacy results based on central review of the data by a blinded independent radiology committee.

The efficacy results based on investigator assessment were consistent with the independent central assessment. Unstratified subgroup analyses demonstrated point estimates in favour of Combo 450, including LDH at baseline, ECOG performance status and AJCC stage.

Table 6: Study CMEK162B2301, Part 1: Progression-free survival and confirmed overall response results (independent central review)

	Encorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	**Encorafenib N=194 (Enco300)**	**Vemurafenib N=191 (Vem)**
Cut-off date: 19 May 2016			
PFS (primary analysis)			
Number of events (progressive disease (PD)) (%)	98 (51.0)	96 (49.5)	106 (55.5)
Median, months (95% CI)	14.9 (11.0, 18.5)	9.6 (7.5,14.8)	7.3 (5.6, 8.2)
HR[a] (95% CI) (vs Vem) p-value (stratified log-rank)[b]	0.54 (0.41, 0.71) <0.001		
HR[a] (95% CI) (vs Vem) Nominal p-value		0.68 (0.52, 0.90) 0.007	

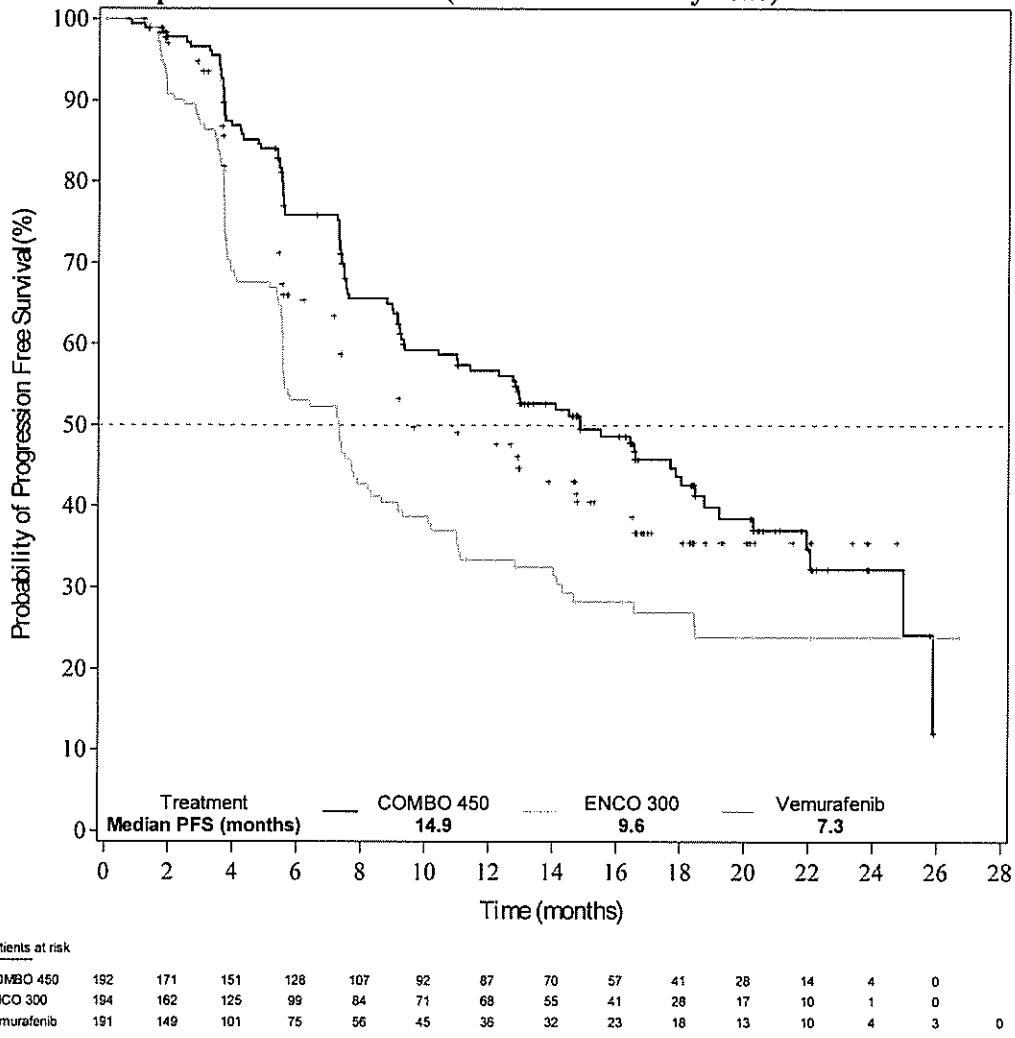
HR[a] (95% CI) (vs Enco 300) p-value (stratified log-rank)[b]	0.75 (0.56,1.00) 0.051		
Confirmed overall responses			
Overall response rate, n (%) (95% CI)	121 (63.0) (55.8, 69.9)	98 (50.5) (43.3, 57.8)	77 (40.3) (33.3, 47.6)
CR, n (%)	15 (7.8)	10 (5.2)	11 (5.8)
PR, n (%)	106 (55.2)	88 (45.4)	66 (34.6)
SD, n (%)	46 (24.0)	53 (27.3)	73 (38.2)
DCR, n (%) (95% CI)	177 (92.2) (87.4, 95.6)	163 (84.0) (78.1, 88.9)	156 (81.7) (75.4, 86.9)
Duration of response			
Median, months (95% CI)	16.6 (12.2, 20.4)	14.9 (11.1, NE)	12.3 (6.9, 16.9)
Updated analysis, cut-off date: 07 November 2017			
PFS			
Number of events (progressive disease) (%)	113 (58.9)	112 (57.7)	118 (61.8)
Median, months (95% CI)	14.9 (11.0, 20.2)	9.6 (7.4,14.8)	7.3 (5.6, 7.9)
HR[a] (95% CI) (vs Vem) Nominal p-value	0.51 (0.39, 0.67) <0.001		
HR[a] (95% CI) (vs Vem) Nominal p-value		0.68 (0.52, 0.88) 0.0038	
HR[a] (95% CI) (vs Enco 300) Nominal p-value	0.77 (0.59,1.00) 0.0498		

CI=Confidence interval; CR=Complete Response; DCR=Disease Control Rate (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD applies only to patients without a target lesion who did not achieve CR or have PD); HR=hazard ratio; NE=Not estimable; PFS=progression-free survival; PR=Partial response; SD=stable disease. Vem=vemurafenib.

[a] Hazard ratio based on a stratified Cox proportional hazard model

[b] Log-rank p-value (2-sided)

Figure 1 Study CMEK162B2301, Part 1: Kaplan-Meier plot of progression-free survival by independent central review (cut-off date: 19 May 2016)



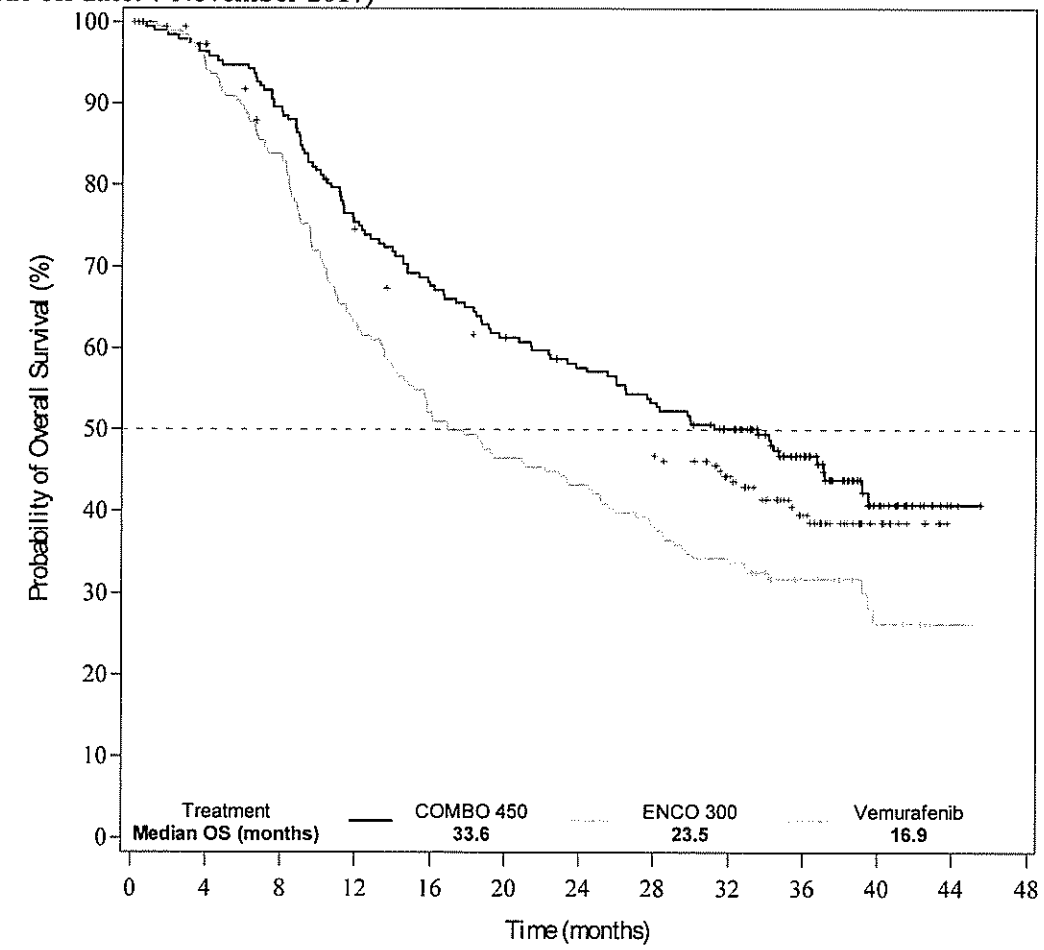
An interim OS analysis of Study CMEK162B2301 Part 1, (cut-off date 07 November 2017) demonstrated a statistically significant improvement in OS for Combo 450 compared with vemurafenib (see Table 7 and Figure 2).

A similar proportion of patients in each treatment arm received subsequent treatment with checkpoint inhibitors, mainly pembrolizumab, nivolumab and ipilimumab (34.4% Combo 450 arm, 36.1% encorafenib arm, 39.8% vemurafenib arm).

Table 7: Study CMEK162B2301, Part 1: Overall survival interim results (cut-off date: 7 November 2017)

	Encorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	Encorafenib N=194 (Enco 300)	Vemurafenib N=191 (Vem)
OS			
Number of events (%)	105 (54.7)	106 (54.6)	127 (66.5)
Median, months (95% CI)	33.6 (24.4, 39.2)	23.5 (19.6, 33.6)	16.9 (14.0, 24.5)
Survival at 12 months (95% CI)	75.5% (68.8, 81.0)	74.6% (67.6, 80.3)	63.1% (55.7, 69.6)
Survival at 24 months (95% CI)	57.6% (50.3, 64.3)	49.1% (41.5, 56.2)	43.2% (35.9, 50.2)
HR (95% CI) (vs Vem) p-value (stratified log-rank)	0.61 (0.47, 0.79) <0.0001		
HR (95% CI) (vs Enco 300) p-value (stratified log-rank)	0.81 (0.61,1.06) 0.061		

Figure 2 Study CMEK162B2301, Part 1: Kaplan-Meier plot of interim overall survival (cut-off date: 7 November 2017)



Patients at risk

COMBO 450	192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
ENCO 300	194	178	151	133	115	98	86	82	67	40	16	0	
Vemurafenib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

Quality of Life (QoL) (cut-off date: 19 May 2016)
The Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M), the European Organisation for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30) and the EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination (EQ-5D-5L) were used to explore patient-reported outcomes (PRO) measures of health-related Quality of Life, functioning, melanoma symptoms, and treatment-related adverse reactions. A definitive 10% deterioration in FACT-M and in EORTC QLQ-C30 was significantly delayed in patients treated with Combo 450 relative to other treatments. The median time to definitive 10% deterioration in the FACT-M score was not reached in the Combo 450 arm and was 22.1 months (95% CI: 15.2, NE) in the vemurafenib arm with a HR for the difference of 0.46 (95% CI: 0.29, 0.72). An analysis of time to definitive 10% deterioration in EORTC QLQ-C30 score provided with similar results.
Patients receiving Combo 450 reported no change or a slight improvement in the mean change from baseline EQ-5D-5L index score at all visits, whilst patients receiving vemurafenib or encorafenib reported decreases at all visits (with statistical significant differences). An evaluation of change over time in score yielded the same trend for EORTC QLQ-C30 and at all visit for FACT-M.

Study CMEK162B2301, Part 2:
Part 2 of Study CMEK162B2301 was designed to assess the contribution of binimetinib to the encorafenib and binimetinib combination.
The PFS for encorafenib 300 mg orally daily used in combination with binimetinib 45 mg orally twice daily (Combo 300, n = 258) was compared to the PFS for Enco 300 (n = 280, including 194 patients from Part 1 and 86 patients from Part 2). Enrolment in Part 2 started after all Part 1 patients were randomised.

Preliminary Part 2 data, at a cut-off date of 9 November 2016, demonstrated the contribution of binimetinib with an improved median PFS estimate of 12.9 months (95% CI: 10.1, 14.0) for Combo 300 compared to 9.2 months (95% CI: 7.4, 11.0) for Enco 300 (Parts 1 and 2) per independent central review (BIRC). Similar results were observed per Investigator assessment.
The confirmed ORR per BIRC was 65.9% (95% CI: 59.8, 71.7) for Combo 300 and 50.4% (95% CI: 44.3, 56.4) for Enco 300 (Parts 1 and 2). Median DOR for confirmed responses per BIRC was 12.7 months [95% CI: 9.3, 15.1] for Combo 300 and 12.9 months [95% CI: 8.9, 15.5] for Enco 300. The median duration of treatment was longer for Combo 300 vs Enco 300, 52.1 weeks vs 31.5 weeks.

Cardiac Electrophysiology
In the safety analysis of pooled studies, the incidence of new QTcF prolongation >500 ms was 0.7% (2/268) in the encorafenib 450 mg plus binimetinib group, and 2.5% (5/203) in the encorafenib single agent group. QTcF prolongation of >60 ms compared to pre-treatment values was observed in 4.9% (13/268) patients in the encorafenib plus binimetinib group, and in 3.4% (7/204) in the encorafenib single agent group (see Sections 4.2 and 4.4).

BRAF V600E Mutant Metastatic Colorectal Cancer - Study ARRAY-818-302
Encorafenib in combination with cetuximab was evaluated in a randomised, active-controlled, open-label, multicentre trial (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Eligible patients were required to have BRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer that had progressed after 1 or 2 prior regimens. Enrolled patients were eligible to receive cetuximab per locally approved label with regards to tumour RAS status. Prior use of RAF inhibitors, MEK inhibitors or EGFR inhibitors was prohibited. Randomisation was stratified by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, prior use of irinotecan and cetuximab source.

A total of 665 patients were randomised (1:1:1) to receive encorafenib 300 mg orally daily in combination with cetuximab dosed as per its approved SmPC (n=220), or encorafenib 300 mg orally daily in combination with binimetinib 45 mg orally twice daily and cetuximab dosed as per its approved SmPC (n=224) or Control (irinotecan with cetuximab or irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid (FOLFIRI) with cetuximab, n= 221). Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity.

The efficacy outcome measures were overall survival (OS) and overall response rate (ORR) as assessed by a blinded independent central review committee (BIRC), comparing encorafenib 300 mg in combination with cetuximab versus Control. Other efficacy measures are summarised in Table 8 below.

The median age of patients was 61 years (range 26-91), 47 % were male and 83% were white. 51% of patients had baseline ECOG performance status of 0, and 51% received prior irinotecan. 46.8% of patients had at least 3 organs with tumour involvement at baseline.
The median duration of exposure was 3.2-months in patients treated with encorafenib 300 mg in combination with cetuximab, and 1.4 months in patients treated with irinotecan/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab (Control arm). In patients treated with the combination of encorafenib 300 mg and cetuximab, the median relative dose intensity (RDI) was 98% for encorafenib and 93.5% for cetuximab. In the control arm, the median RDI was 85.4% for cetuximab, 75.7% for irinotecan and in the subset of patients who received Folinic acid and 5-FU, the median RDI was 75.2% and 75% respectively.

Encorafenib 300 mg in combination with cetuximab demonstrated a statistically significant improvement in OS, ORR and PFS compared to Control. Efficacy results are summarised in Table 8 and Figures 3 and 4.

The efficacy results based on investigator assessment were consistent with the independent central assessment.

Table 8: Study ARRAY-818-302: Efficacy Results

	Encorafenib with cetuximab	**Irinotecan with cetuximab or FOLFIRI with cetuximab (Control)**
Cut-off date: 11 February 2019 (Primary analysis)		
OS		
Number of patients[a]	220	221
Number of events (%)	93 (42.3)	114 (51.6)
Median, months (95% CI)	8.4 (7.5-11.0)	5.4 (4.8, 6.6)
HR (95% CI)[b,c] (vs Control) p-value[b,c]	0.60 (0.41-0.88) 0.0002	
Median duration of follow-up, months (95% CI)	7.6 (6.4, 9.20)	7.2 (6.1, 8.1)
ORR (per BIRC)		
Number of patients[e]	113	107
ORR n (%) (95% CI)[f]	23 (20.4) (13.4, 29.0)	2 (1.9) (0.2, 6.6)
P-value[b,d,g]	<0.0001	
CR, n (%)	6 (5.3)	0
PR, n (%)	17 (15.0)	2 (1.9)
SD, n (%)	57 (50.4)	26 (24.3)
DCR, n (%) (95% CI)[f]	84 (74.3) (65.3, 82.1)	33 (30.8) (22.3, 40.5)

PFS (per BIRC)		
Number of patients[a]	220	221
Number of events (%)	133 (60.5)	128 (57.9)
Median PFS, months (95% CI)	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.5, 1.7)
HR (95% CI)[b,c] P-value[b,d]	0.40 (0.30, 0.55 < 0.0001	
Updated analysis, cut-off date: 15 August 2019		
OS		
Number of patients[a]	220	221
Number of events (%)	128 (58.2)	157 (71.0)
Median, months (95% CI)	9.3 (8.0, 11.3)	5.9 (5.1, 7.1)
HR (95% CI)[b] (vs Control) p-value[b,d,h]	0.61 (0.48, 0.77) < 0.0001	
Median duration of follow-up, months (95% CI)	12.3 (11.1, 14.1)	12.9 (10.9, 14.6)
ORR (per BIRC)		
Number of patients[a]	220	221
ORR n (%) (95% CI)[f]	43 (19.5) (14.5, 25.4)	4 (1.8) (0.5, 4.6)
p-value[b,d,g,h]	<0.0001	
CR, n (%)	7 (3.2)	0
PR, n (%)	36 (16.4)	4 (1.8)
SD, n (%)	117 (53.2)	59 (26.7)
DCR, n (%) (95% CI)[f]	167 (75.9) (69.7, 81.4)	69 (31.2) (25.2, 37.8)
PFS (per BIRC)		
Number of patients[a]	220	221
Number of events (%)	167 (75.9)	147 (66.5)
Median PFS, months (95% CI)	4.3 (4.1, 5.5)	1.5 (1.5, 1.9)
HR (95% CI)[b] P-value[b,d,h]	0.44 (0.35, 0.55) < 0.0001	

CI = Confidence interval; CR = Complete response; HR = Hazard ratio; ORR = Overall response rate; OS = Overall survival; PR = Partial response; SD = Stable disease, DCR: Disease control rate (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD applies only to patients with a non-measurable disease who did not achieve CR or have PD)

[a] Randomised Phase 3, Full Analysis Set
[b] Stratified by ECOG PS, source of cetuximab, and prior irinotecan use at randomization
[c] Repeated CI derived using Lan DeMets O'Brien-Fleming boundaries associated with the observed information fraction at the interim analysis
[d] 1-sided
[e] Among the first 331 randomised patients
[f] Clopper-Pearson's method
[g] Cochran Mantel-Haenszel test
[h] Nominal p-value

Figure 3: Study ARRAY-818-302: Kaplan-Meier plot of Overall Survival (cut-off date: 11 February 2019)

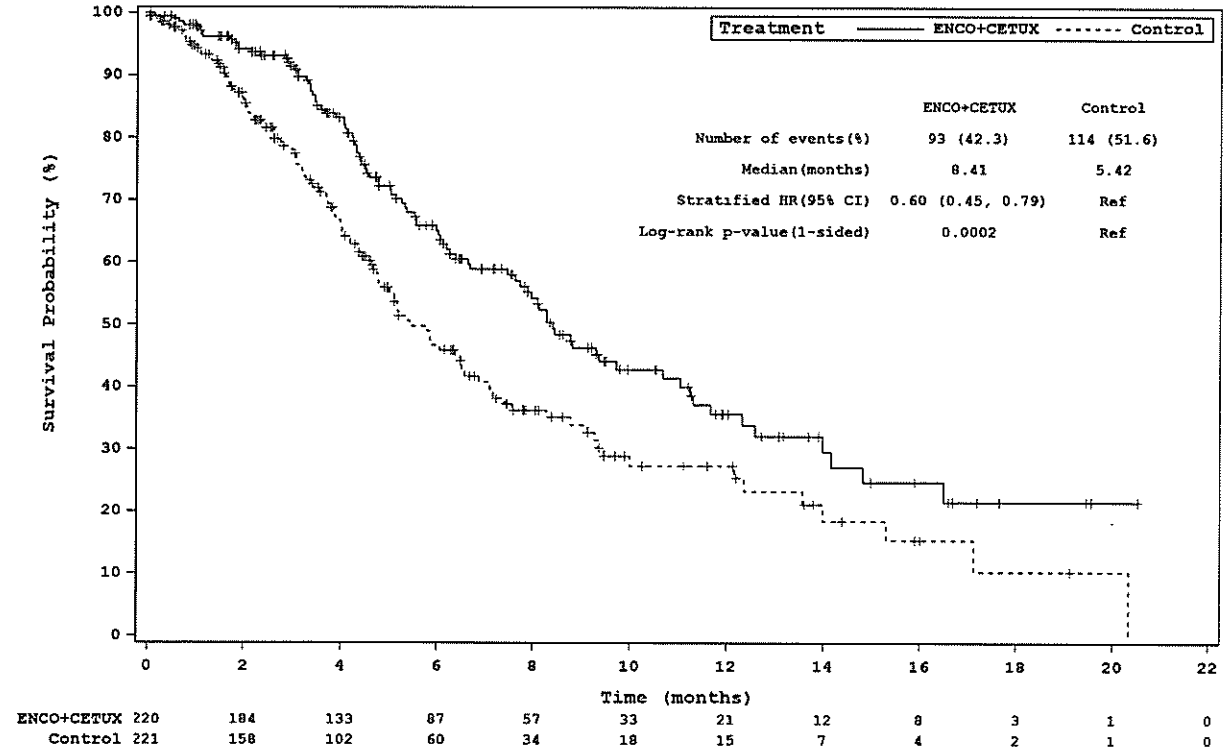
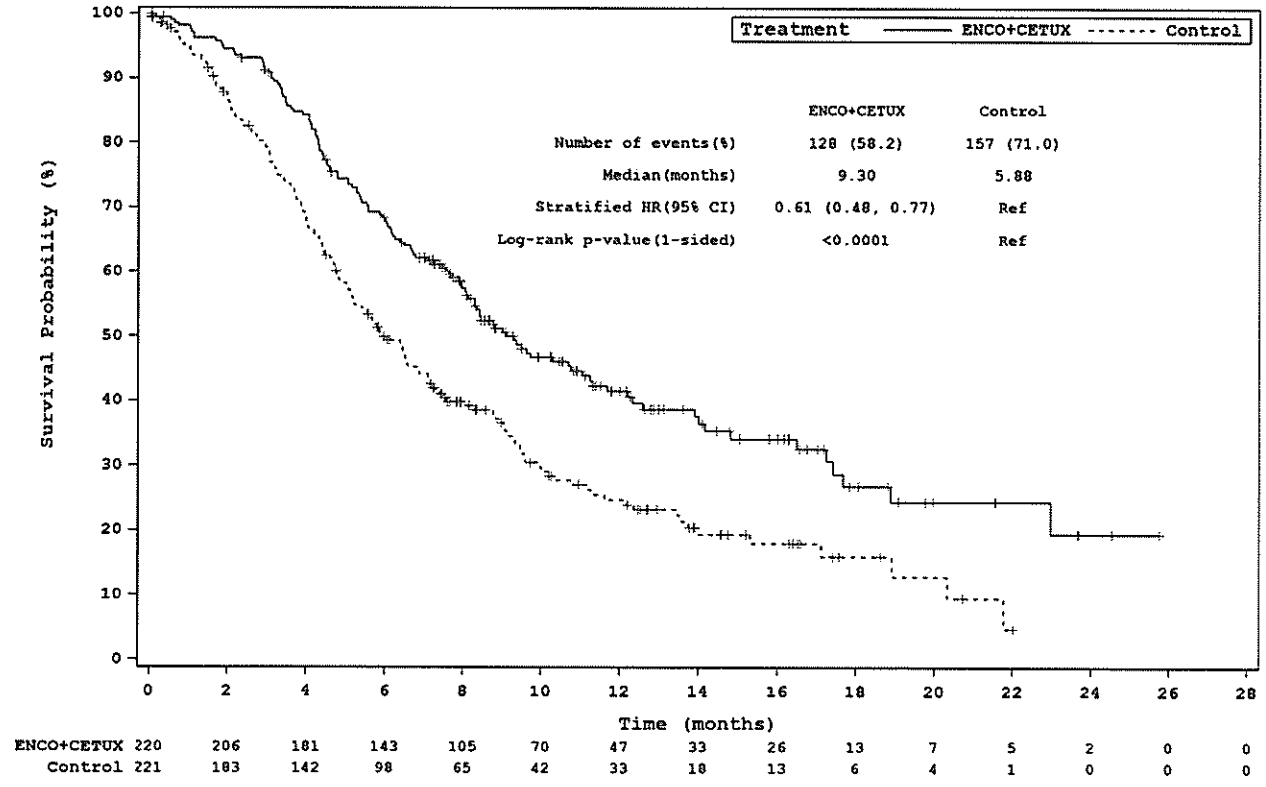


Figure 4: Study ARRAY-818-302: Kaplan-Meier plot of Overall Survival (cut-off date: 15 August 2019)



Cardiac Electrophysiology
In the safety analysis of the Phase 3 (ARRAY-818-302) safety set in colorectal indication, the incidence of new QTcF prolongation >500 ms was 3.2% (7/216) and QTcF prolongation of >60 ms compared to pre-treatment values was observed in 8.8% (19/216) of patients of the encorafenib + cetuximab arm (see Sections 4.2 and 4.4).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with encorafenib in one or more subsets of the paediatric population in melanoma (see section 4.2 for information on paediatric use).

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with encorafenib in all subsets of the paediatric population in colorectal carcinoma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of encorafenib were studied in healthy subjects and patients with solid tumours, including advanced and unresectable or metastatic cutaneous melanoma harbouring a BRAF-V600E or K mutation, and in adult patients with metastatic colorectal cancer with a BRAF V600E mutation. The pharmacokinetics of encorafenib have been shown to be approximatively dose linear after single and multiples doses. After repeat once-daily dosing, steady-state conditions were reached within 15 days. The accumulation ratio of approximately 0.5 is likely due to auto-induction of CYP3A4. The inter-subject variability (CV%) of AUC is ranged from 12.3% to 68.9%.

Absorption

After oral administration, encorafenib is rapidly absorbed with a median T_{max} of 1.5 to 2 hours. Following a single oral dose of 100 mg [^{14}C] encorafenib in healthy subjects, at least 86% of the encorafenib dose was absorbed. Administration of a single 100 mg dose of encorafenib with a high-fat, high-calorie meal decreased the C_{max} by 36%, while the AUC was unchanged. A drug interaction study in healthy subjects indicated the extent of encorafenib exposure was not altered in the presence of a gastric pH-altering agent (rabeprazole).

Distribution

Encorafenib is moderately (86.1%) bound to human plasma proteins *in vitro*. Following a single oral dose of 100 mg [^{14}C] encorafenib in healthy subjects, the mean (SD) blood-to-plasma concentration ratio is 0.58 (0.02) and the mean (CV%) apparent volume of distribution (Vz/F) of encorafenib is 226 L (32.7%).

Biotransformation

Following a single oral dose of 100 mg [^{14}C] encorafenib in healthy subjects, metabolism was found to be the major clearance pathway for encorafenib (approximately 88% of the recovered radioactive dose). The predominant biotransformation reaction of encorafenib was N-dealkylation. Other major metabolic pathways involved hydroxylation, carbamate hydrolysis, indirect glucuronidation and glucose conjugate formation.

Elimination

Following a single oral dose of 100 mg [^{14}C] encorafenib in healthy subjects, radioactivity was eliminated equally in both the faeces and urine (mean of 47.2%). In urine, 1.8% of the radioactivity was excreted as encorafenib. The mean (CV%) apparent clearance (CL/F) of encorafenib was 27.9 L/h (9.15%). The median (range) encorafenib terminal half-life ($T_{1/2}$) was 6.32 h (3.74 to 8.09 h).

Medicinal product interactions

No drug drug interaction was evidenced between encorafenib and cetuximab.

Effect of CYP enzymes on encorafenib
Encorafenib is metabolised by CYP3A4, CYP2C19 and CYP2D6. *In vitro*, CYP3A4 was predicted to be the major enzyme contributing to total oxidative clearance of encorafenib in human liver microsomes (~83.3%), followed by CYP2C19 and CYP2D6 (~16.0% and 0.71%, respectively).

Effect of encorafenib on CYP substrates
In vitro experiments indicate encorafenib is a relatively potent reversible inhibitor of UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 and CYP3A4/5, as well as a time-dependent inhibitor of CYP3A4. Encorafenib induced CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 and CYP3A4 in human primary hepatocytes. Simulations of 450 mg encorafenib co-administered with probe substrates for CYP2B6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 on Day 1 and Day 15 all indicated no clinically relevant interactions are expected. For co-administration with CYP3A4 and UGT1A1 substrates that undergo gut extraction, a minor to moderate interaction is expected. While binimetinib is a UGT1A1 substrate, it does not undergo gut extraction and therefore no DDI with encorafenib is expected. Additionally, no differences in exposure have been observed clinically when binimetinib is co-administered with encorafenib.

Effect of transporters on encorafenib
Encorafenib was found to be a substrate of the P-glycoprotein (P-gp) transporters. Inhibition of P-gp is unlikely to result in a clinically important increase in encorafenib concentrations as encorafenib exhibits high intrinsic permeability. The involvement of several uptake transporter families (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 and OATPB1) was investigated *in vitro* using relevant transporter inhibitors. The data suggest that hepatic uptake transporters are not involved in encorafenib distribution into primary human hepatocytes.

Effect of encorafenib on transporters
In vitro, encorafenib inhibited the hepatic transporter OCT1, but is unlikely to be an effective inhibitor clinically. Based on *in vitro* studies, there is potential for encorafenib to inhibit renal transporters OCT2, OAT1, OAT3 and hepatic transporters OATP1B1 and OATP1B3 at clinical concentrations. In addition, encorafenib may inhibit P-gp in the gut and BCRP at the expected clinical concentrations.

Special populations

Age
Based on a population pharmacokinetic analysis, age was found to be a significant covariate on encorafenib volume of distribution, but with high variability. Given the small magnitude of these changes and high variability, these are unlikely to be clinically meaningful, and no dose adjustments are needed for elderly patients.

Gender
Based on a population pharmacokinetic analysis gender was not found to be a significant model covariate on clearance or volume of distribution. As a result, no major changes in encorafenib exposure are expected based upon gender.

Body weight
Based on a population pharmacokinetic analysis, body weight was found to be a significant model covariate on clearance and volume of distribution. However, given the small magnitude of change in clearance and the high variability in the predicted volume of distribution in the model, weight is unlikely to have a clinically relevant influence on the exposition of encorafenib.

Race
There are no clinically relevant differences in encorafenib PK between Asians and non Asians . There are insufficient data to evaluate potential differences in the exposure of encorafenib in other races or ethnicity.

Hepatic impairment
Results from a dedicated clinical study indicate a 25% higher total encorafenib exposures in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A) compared with subjects with normal liver function. This translates into a 55% increase of the unbound encorafenib exposure.
The pharmacokinetics of encorafenib has not been evaluated clinically in patients with moderate (Child-Pugh Class B) or severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment. As encorafenib is primarily metabolised and eliminated via the liver, based on PBPK modelling, patients with moderate to severe hepatic impairment may have greater increases in exposure than patients with mild hepatic impairment. No dosing recommendation can be made in patients with moderate or severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4).

Renal impairment
Encorafenib undergoes minimal renal elimination. No formal clinical study has been conducted to evaluate the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of encorafenib.
In a population pharmacokinetic analysis, no clear trend in encorafenib CL/F was observed in patients with mild (eGFR 60 to 90 mL/min/1.73 m^2) or moderate (eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m^2) renal impairment compared with subjects with normal renal function (eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2). A small decrease in CL/F (≤5%) was predicted for patients with mild and moderate renal impairment, which is unlikely to be clinically relevant. The pharmacokinetics of encorafenib have not been studied in patients with severe renal impairment.

5.3 Preclinical safety data

In the 4-week and 13-week rat toxicity studies, clinical signs, reduced body weight reduced epididymides and prostate weights and microscopic findings in testes, epididymides, stomach and skin were noted. Partial reversibility of these findings was noted after a 4-week recovery period. Additionally, in the 13-week rat toxicity study, reversible clinical pathology changes were noted at doses ≥ 100 mg/kg/d. No NOAEL could be established for the 4-week study. The NOAEL determined in the 13-week study was more than 10-times human therapeutic exposures.

In the 4-week and 13-week monkey toxicity study, isolated/sporadic episodes of emesis and diarrhoea as well as ophthalmic lesions were observed at slightly above human therapeutic exposures. Ophthalmic lesions were partially reversible and consisted of a separation or detachment in the retina between the outer rods and cones layer and retinal pigmented epithelium at the central macula at the fovea. This observation was similar to that described in humans as central serous-like chorioretinopathy or central serous retinopathy.

Encorafenib was not genotoxic.
Fertility studies were not conducted with encorafenib. In the 13-week rat toxicology studies, encorafenib treatment at 6 mg/kg/d (dose level more than 5 times the human exposure at the therapeutic dose) resulted in decreased testes and epididymis weights with tubular degeneration and oligospermia. In the 13-week study, partial reversibility was noted at the highest dose level (60 mg/kg/d).

The embryo-foetal development study in rats indicated that encorafenib induced foetal toxicity with lower foetal weights and delays in skeletal development.
The embryo-foetal development study in rabbits indicated that encorafenib induced foetal toxicity with lower foetal weights and transitory changes in skeletal development. Dilatation of the aortic arc was observed in some foetuses.

Encorafenib was phototoxic in an *in vitro* 3T3 Neutral Red Uptake Test. Encorafenib was not a sensitiser in the *in vivo* mouse sensitization assay. Collectively, these data indicate that encorafenib has a risk of phototoxic potential and minimal risk for sensitization at therapeutic doses in patients.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content

Copovidone (E1208)
Poloxamer 188
Cellulose microcrystalline (E460i)
Succinic acid (E363)
Crospovidone (E1202)
Silica colloidal anhydrous (E551)
Magnesium stearate (E470b)

Capsule shell

Gelatin (E441)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide red (E172)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide black (E172)

Printing ink

Shellac (E904)
Iron oxide black (E172)
Propylene glycol (E1520)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C.
Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Braftovi 50 mg hard capsules

Polyamide/aluminum/PVC/aluminum blister containing 4 capsules.
Each pack contains either 28 or 112 hard capsules.
Not all pack sizes may be marketed.

Braftovi 75 mg hard capsules

Polyamide/aluminum/PVC/aluminum blister containing 6 capsules.
Each pack contains either 42 or 168 hard capsules.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Braftovi 50 mg hard capsules

EU/1/18/1314/001 28 hard capsules
EU/1/18/1314/003 112 hard capsules

Braftovi 75 mg hard capsules

EU/1/18/1314/002 42 hard capsules
EU/1/18/1314/004 168 hard capsules

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 20 September 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

1.6.4 企業中核データシート

以下に、企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）を添付する。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

ENCORAFENIB

CORE DATA SHEET

[redacted]

[redacted]

107ページ～142ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

1.7 同種同効品一覧表

小野薬品工業株式会社

同種同効品一覧表

販売名	ビラフトビカプセル 50mg ビラフトビカプセル 75mg	メクトビ錠 15mg	5-FU 注 250mg 5-FU 注 1000mg
一般名	エンコラフェニブ（Encorafenib）	ビニメチニブ（Binimetinib）	フルオロウラシル（Fluorouracil）
会社名	小野薬品工業株式会社	小野薬品工業株式会社	協和キリン株式会社
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 ○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	○*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 ○がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌 ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。 食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 頭頸部癌 レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌
添付文書改訂日	—	—	2019 年 7 月
備考			対照薬

同種同効品一覧表（続き）

販売名	トポテシン点滴静注 40mg トポテシン点滴静注 100mg	アービタックス注射液 100mg	アイソボリン点滴静注用 25mg アイソボリン点滴静注用 100mg
一般名	イリノテカン塩酸塩水和物（Irinotecan Hydrochloride Hydrate）	セツキシマブ（遺伝子組換え） Cetuximab（Genetical Recombination）	レボホリナートカルシウム水和物（Calcium Levofolinate Hydrate）
会社名	第一三共株式会社	メルクバイオファーマ株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能又は再発）、結腸・直腸癌（手術不能又は再発）、乳癌（手術不能又は再発）、有棘細胞癌、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、小児悪性固形腫瘍、治癒切除不能な膵癌	*RAS* 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 頭頸部癌	1. レボホリナート・フルオロウラシル療法 胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強 2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強
添付文書改訂日	2019 年 12 月	2020 年 2 月	2019 年 6 月
備考	対照薬	対照薬	対照薬

同種同効品一覧表（続き）

販売名	カンプト点滴静注 40mg カンプト点滴静注 100mg	ザルトラップ点滴静注 100mg ザルトラップ点滴静注 200mg	キイトルーダ点滴静注 20mg キイトルーダ点滴静注 100mg
一般名	イリノテカン塩酸塩水和物 （Irinotecan Hydrochloride Hydrate）	アフリベルセプト　ベータ（遺伝子組換え） Aflibercept Beta (Genetical Recombination)	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） Pembrolizumab (Genetical Recombination)
会社名	株式会社ヤクルト本社	サノフィ株式会社	MSD 株式会社
効能又は効果	小細胞肺癌、非小細胞肺癌、 子宮頸癌、卵巣癌、 胃癌（手術不能又は再発）、結腸・直腸癌（手術不能又は再発）、乳癌（手術不能又は再発） 有棘細胞癌、 悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、 小児悪性固形腫瘍、 治癒切除不能な膵癌	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌
添付文書改訂日	2020 年 4 月	2020 年 1 月	2020 年 8 月
備考	対照薬		

同種同効品一覧表（続き）

販売名	サイラムザ点滴静注液 100mg サイラムザ点滴静注液 500mg	ロンサーフ配合錠 T15 ロンサーフ配合錠 T20	スチバーガ錠 40mg
一般名	ラムシルマブ（遺伝子組換え） Ramucirumab (Genetical Recombination)	トリフルリジン（Trifluridine） チピラシル塩酸塩（Tipiracil Hydrochloride）	レゴラフェニブ水和物（Regorafenib Hydrate）
会社名	日本イーライリリー株式会社	大鵬薬品工業株式会社	バイエル薬品株式会社
効能又は効果	治癒切除不能な進行・再発の胃癌 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌	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治癒切除不能な進行・再発の胃癌	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消化管間質腫瘍 がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌
添付文書改訂日	2019 年 11 月	2019 年 8 月	2019 年 9 月
備考			

同種同効品一覧表（続き）

販売名	ベクティビックス点滴静注 100mg ベクティビックス点滴静注 400mg	エルプラット点滴静注液 50mg エルプラット点滴静注液 100mg エルプラット点滴静注液 200mg	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL アバスチン点滴静注用 400mg/16mL
一般名	パニツムマブ（遺伝子組換え） Panitumumab (Genetical Recombination)	オキサリプラチン（Oxaliplatin）	ベバシズマブ（遺伝子組換え） Bevacizumab (Genetical Recombination)
会社名	武田薬品工業株式会社	株式会社ヤクルト本社	中外製薬株式会社
効能又は効果	*KRAS* 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 結腸癌における術後補助化学療法 治癒切除不能な膵癌 胃癌 小腸癌	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 進行又は再発の子宮頸癌 手術不能又は再発乳癌 卵巣癌 悪性神経膠腫 切除不能な肝細胞癌
添付文書改訂日	2019 年 7 月	2020 年 9 月	2020 年 9 月
備考			

同種同効品一覧表（続き）

販売名	ゼローダ錠 300	ティーエスワン配合カプセル T20 ティーエスワン配合カプセル T25 ティーエスワン配合顆粒 T20 ティーエスワン配合顆粒 T25	オプジーボ点滴静注 20mg オプジーボ点滴静注 100mg オプジーボ点滴静注 120mg オプジーボ点滴静注 240mg
一般名	カペシタビン（Capecitabine）	テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム	ニボルマブ（遺伝子組換え） Nivolumab (Genetical Recombination)
会社名	中外製薬株式会社	大鵬薬品工業株式会社	小野薬品工業株式会社 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
効能又は効果	手術不能又は再発乳癌 結腸・直腸癌 胃癌	胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌
添付文書改訂日	2019 年 10 月	2020 年 1 月	2020 年 9 月
備考			

※※2019年 7月改訂(製造販売元社名変更、他)〈第7版〉
※2018年 9月改訂(効能・効果追加、他)
貯　法:2～8℃に保存
使用期限:包装に表示の期限内に使用すること

IG

日本標準商品分類番号
874223

抗悪性腫瘍剤

劇薬、
処方箋医薬品*

5-FU注250mg
5-FU注1000mg

	250mg注	1000mg注
承認番号	22500AMX00515	22300AMX00065
薬価収載	2013年 6月	2011年 6月
販売開始	2013年 6月	2011年 6月
再評価結果	2014年 4月	
※効能追加	治癒切除不能な膵癌:2013年12月 小腸癌:2018年 9月	

5-FU Injection
フルオロウラシル注射液

＊注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　　告】

1) 本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。
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) メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法:
メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法は本剤の細胞毒性を増強する療法であり、これらの療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。これらの療法は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を医師の監督下に置くこと。
なお、本療法の開始にあたっては、各薬剤の添付文書を熟読のこと。
3) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。[「重要な基本的注意」の項参照]
4) テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。[「相互作用」の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2) テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者[「相互作用」の項参照]

【組　成・性　状】

1. 組成

5-FU注250mg、5-FU注1000mgは、1瓶中に次の成分を含有する。

品　名		5-FU注250mg	5-FU注1000mg
容量(1瓶中)		5mL	20mL
有効成分	日局フルオロウラシル	250mg	1000mg
添加物	トロメタモール	423.5mg	1694mg

2. 製剤の性状

品　名	外　観	規格pH域	浸透圧比
5-FU注250mg	無色～微黄色の澄明な注射液	8.2～8.6	約4
5-FU注1000mg			

※【効　能・効　果】

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解
胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌
ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。
食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
頭頸部癌
レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法
結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉
治癒切除不能な膵癌に対して、レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法を実施する場合、以下の点に注意すること。
1. 患者の病期、全身状態、*UGT1A1**遺伝子多型等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 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。
＊イリノテカン塩酸塩水和物の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

【用　法・用　量】

1. 単独で使用する場合

1) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
2) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～15mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
3) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5mg/kgを10～20日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
4) フルオロウラシルとして、通常、成人には1日10～20mg/kgを週1回静脈内に注射又は点滴静注する。
また、必要に応じて動脈内に通常、成人には1日5mg/kgを適宜注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合

フルオロウラシルとして、通常、成人には1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、1の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる。

3. 頭頸部癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1000mg/m²(体表面積)までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。
なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

4. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

1) 通常、成人にはレボホリナートとして1回100mg/m^2（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m^2（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして600mg/m^2（体表面積）を22時間かけて持続静注する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。

2) 通常、成人にはレボホリナートとして1回250mg/m^2（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600mg/m^2（体表面積）を24時間持続静注する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

3) 通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m^2（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m^2（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400～3000mg/m^2（体表面積）を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

※ **5. 小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法**

通常、成人にはレボホリナートとして1回200mg/m^2（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m^2（体表面積）を静脈内注射、さらにフルオロウラシルとして2400mg/m^2（体表面積）を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。

なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合（特に同時併用する場合）に、重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性があるため、本剤の適切な減量を検討すること。[「重要な基本的注意」の項参照]
2. オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナートとの併用療法（FOLFIRINOX法）を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

2クール目以降の投与可能条件

（投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。）

種　類	程　度
好中球数	1,500/mm^3 以上
血小板数	75,000/mm^3 以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する（「減量時の投与量」を参考にすること）。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降の本剤急速静脈内投与を中止する。

副作用[注1)]	程　度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合: 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)500/mm^{3}未満が7日以上持続 3)感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm^{3}未満 4)発熱性好中球減少症	イリノテカン塩酸塩水和物を優先的に減量する。 ただし、イリノテカン塩酸塩水和物の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、イリノテカン塩酸塩水和物と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
下痢	発熱(38℃以上)を伴う	
	グレード3[注2)]以上	本剤持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合: 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)50,000/mm^{3}未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルがイリノテカン塩酸塩水和物より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまでイリノテカン塩酸塩水和物を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下	イリノテカン塩酸塩水和物を120mg/m^{2}に減量する。
	3.0mg/dL超	イリノテカン塩酸塩水和物を90mg/m^{2}に減量する。
粘膜炎 手足症候群	グレード3[注2)]以上	本剤持続静注を減量する。

注1) 複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注2) CTCAE version 4.0。

減量時の投与量

（オキサリプラチン85mg/m^2、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m^2、本剤持続静注2,400mg/m^{2}で投与を開始した場合）

投与レベル	オキサリプラチン	イリノテカン塩酸塩水和物	本剤持続静注
- 1	65mg/m^2	150mg/m^2	1,800mg/m^2
- 2	50mg/m^2	120mg/m^2	1,200mg/m^2
- 3	中止	中止	中止

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1) 骨髄機能抑制のある患者[骨髄機能をより強く抑制するおそれがある。]
2) 肝障害又は腎障害のある患者[副作用が強くあらわれるおそれがある。]
3) 感染症を合併している患者[骨髄機能抑制により感染症が悪化するおそれがある。]
4) 心疾患又はその既往歴のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
5) 消化管潰瘍又は出血のある患者[症状が悪化するおそれがある。]
6) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

1) **骨髄機能抑制、激しい下痢等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）**を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
特に、本剤の効果を増強する薬剤を併用した療法（メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法等）を実施する場合には、致命的な経過をたどることがあるので各薬剤の添付文書を熟読すること。
2) 重篤な腸炎等により**脱水症状**があらわれた場合には、補液等の適切な処置を行うこと。
3) **感染症・出血傾向**の発現又は悪化に十分注意すること。
4) 頭頸部癌に対して、本剤を含むがん化学療法と放射線照射を併用する場合（特に同時併用する場合）に、重篤な副作用や放射線合併症が発現する可能性がある。放射線照射野内の皮膚炎・皮膚の線維化・口内炎、経口摂取量低下、血液毒性、唾液減少等が、放射線照射単独の場合と比較して高度となることが知られているので、血液毒性出現時の感染対策、長期の栄養管理、疼痛コントロール、放射線照射時の粘膜浮腫により気道狭窄

が増悪した場合の管理等について十分な注意、対応を行うこと。

5) テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。[「相互作用」の項参照]

6) 小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

7) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

※ 8) 小腸癌に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:フルオロウラシル(小腸癌)」等)を熟読すること。

3. 相互作用

1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン)	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

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
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるが、フェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがある。	本剤との併用により、トリフルリジンのDNA取り込みが増加する可能性がある。チピラシル塩酸塩がチミジンホスホリラーゼを阻害することにより、本剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
他の抗悪性腫瘍剤放射線照射	骨髄機能抑制、消化管障害等の副作用が増強することがある。	副作用が相互に増強される。

4. 副作用

承認時及び1970年2月までの副作用頻度調査において、1,936例中、主な副作用は食欲不振295件(15.2%)、下痢・軟便239件(12.3%)、全身倦怠感172件(8.9%)、悪心・嘔吐159件(8.2%)、白血球減少153件(7.9%)、口内炎129件(6.7%)、色素沈着92件(4.8%)、脱毛74件(3.8%)等であった。

1) 重大な副作用

(1) 激しい下痢があらわれ、**脱水症状**まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

(2) **出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) **汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄機能抑制**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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(4) **ショック、アナフィラキシー**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) **白質脳症**(初期症状:歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、四肢末端のしびれ感、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(6) **うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症**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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

※ (7) **急性腎障害**等の重篤な腎障害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し、適切な処置を行うこと。
なお、腎障害の知られている抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、メトトレキサート等)との併用時には特に注意すること。

(8) **間質性肺炎**があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(9) AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う**肝機能障害**や**黄疸**があらわれ、**肝不全**まで至ることがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

(10) **消化管潰瘍、重症な口内炎**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し、適切な処置を行うこと。

(11) **急性膵炎**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(12) **意識障害を伴う高アンモニア血症**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し、適切な処置を行うこと。

(13) 肝動脈内投与において、**肝・胆道障害(胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害等)**があらわれることがあるので、造影等により薬剤の分布領域をよく確認すること。
なお、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(14) **手足症候群**(手掌・足蹠の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等)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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(15) **嗅覚障害**(長期投与症例に多い)があらわれ、**嗅覚脱失**まで至ることがあるので、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。

(16) 類薬(テガフール製剤)で**劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、溶血性貧血**があらわれることが報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。
なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器*	食欲不振、下痢、悪心・嘔吐	味覚異常、口渇、腹部膨満感、腹痛、下血	便秘	口角炎、舌炎、胸やけ
肝臓				AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇等の肝機能検査値異常

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
腎　臓		蛋白尿		BUN上昇、クレアチニン値上昇、クレアチニン・クリアランス低下
精神神経系	倦怠感			めまい、末梢神経障害（しびれ、知覚異常等）
皮　膚**		色素沈着、脱毛、浮腫、びらん、水疱、瘙痒感、紅潮		爪の異常、光線過敏症
過敏症		**発疹**		
循環器				心電図異常（ST上昇、T逆転、不整脈等）、胸痛、胸内苦悶
眼				流涙、結膜炎
動脈内投与時				**カテーテル先端付近の動脈壁の変性、血栓形成**
その他		発熱、頭痛		糖尿、低カルシウム血症、耐糖能異常

*　潰瘍又は出血が疑われる場合には投与を中止すること。
**動脈内投与により、注入側の皮膚にこれらの症状が強くあらわれることがある。

5. 高齢者への投与
高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に骨髄機能抑制、消化器障害（激しい下痢、口内炎等）、皮膚障害、精神神経系の副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[動物実験（ラット、マウス）で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。]
2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

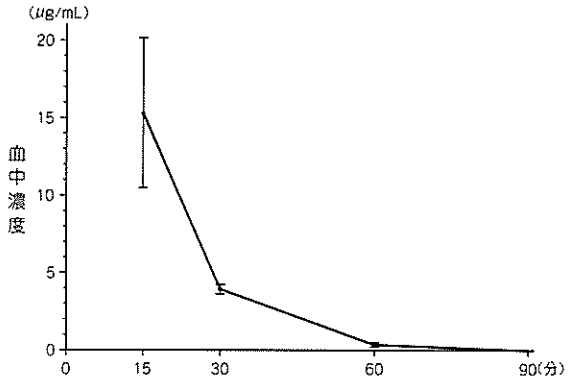
7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。[「重要な基本的注意」の項6) 7) 参照]

8. 適用上の注意
投与時
1) 静脈内投与により、血管痛、静脈炎を起こすおそれがあるので注射部位、注射方法等に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。
2) 静脈内投与に際し薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。
3) 動脈内投与により、動脈支配領域に疼痛、発赤、紅斑、水疱、びらん、潰瘍等の皮膚障害があらわれ、皮膚・筋壊死にまで至ることがある。また、同領域にしびれ、麻痺等の神経障害があらわれることがある。これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4) 肝動脈内投与において、標的とする部位以外の動脈への流入により胃・十二指腸潰瘍、出血、穿孔等を起こすことがあるので、造影等によりカテーテルの先端位置、薬剤の分布領域をよく確認し、カテーテルの逸脱・移動、注入速度等に随時注意すること。なお、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. その他の注意
1) フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。
2) フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

【薬　物　動　態】

1. 血中濃度[1)]
癌患者5名に5-FU 500mg/bodyをone shot静注後の平均血中濃度は、15分で15.3、30分で3.9、60分で0.35μg/mLと推移し、投与後90分には検出限界以下になった。



（参考：5-FU持続静注時の血中濃度）[2)]
5-FU 60mg/kgを1500mLの電解質輸液で希釈し、48時間かけて末梢静脈より持続点滴静注した場合、点滴投与中の5-FU血中濃度は約6時間で定常状態（約0.6μg/mL）に達し、その後持続的に推移した。

薬物動態パラメータ（参考：オーストラリアでの試験成績）[3)]

パラメータ / 投与量	半減期(min) $T_{1/2}\alpha$	半減期(min) $T_{1/2}\beta$	CL (mL/min)	Vd (L/kg)
9～16mg/kg	2.1±0.5	18.9±2.2	776.8±91.3	0.38±0.1

mean±S.D.

2. 分布
● **体組織への分布**（参考：米国での試験成績）[4)]
癌患者に5-FU-2-^{14}C 15mg/kgを静脈内投与した場合、4～5時間後の放射比活性は腫瘍、小腸粘膜で高く、次いで肝臓、リンパ節に高い分布を示した。

● **蛋白結合率**（平衡透析法）

添加濃度（μg/mL）	1	10	25
血漿蛋白結合率（%）	7.5	10.3	9.0

3. 代謝（参考：米国での試験成績）[4)]
癌患者に5-FU-2-^{14}C 15mg/kgを静脈内投与した場合の尿中代謝物は投与後45分以内では未変化体の比率が91.5%と高かったが、経時的にα-fluoro-β-ureidopropionic acid及び尿素の比率が増加した。

4. 排泄（参考：米国での試験成績）[4)]
癌患者に5-FU-2-^{14}C 15mg/kgを静脈内投与後24時間以内に放射能は呼気中にCO_2として57%、尿中に18%排泄された。

【臨　床　成　績】

1. 医薬品再評価資料，1982年[5)～12)]
全国32施設における単独使用例と併用使用例別の臨床成績の概要は次のとおりである。なお、有効率は日本癌治療学会判定基準の「軽快」、Karnofsky判定基準の「1-A」以上、あるいは各部門判定基準の「やや有効」以上を有効として算定した。

[静脈内投与]

対象疾患	有効率（単独使用例）	有効率（併用使用例）
胃　癌	27.3%（41/150）	37.8%（202/535）
肝　癌	22.2%（ 2/ 9）	40.9%（ 36/ 88）
結腸・直腸癌	41.9%（13/ 31）	49.3%（ 36/ 73）
乳　癌	35.1%（13/ 37）	58.7%（ 37/ 63）
膵　癌	21.1%（ 4/ 19）	23.1%（ 3/ 13）
子宮癌（頸癌、体癌）	—	57.1%（ 24/ 42）
卵巣癌	100.0%（ 1/ 1）	56.0%（ 28/ 50）
食道癌	33.3%（ 2/ 6）*	12.5%（ 2/ 16）
肺　癌	9.1%（ 1/ 11）*	25.8%（ 89/345）
頭頸部腫瘍	40.0%（ 2/ 5）*	78.1%（ 25/ 32）

*参考値（他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要なため）

[動脈内投与]

対象疾患	有効率
胃　癌	50.0% (11/ 22)
肝　癌	52.7% (29/ 55)
乳　癌	81.0% (17/ 21)
肺　癌	72.7% (8/ 11)
頭頸部腫瘍	75.0% (18/ 24)

2. 膵癌を対象としたFOLFIRINOX併用療法

〈海外臨床試験〉[13)、14)]

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法群（1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、ホリナート400mg/m²[注1)]、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を点滴静注し、引き続き本剤400mg/m²を急速静脈内投与、本剤2400mg/m²を46時間かけて持続静注）とゲムシタビン塩酸塩（GEM）単独投与群（GEM1000mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す）の中間解析時の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG[注2)] Performance status0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数（1,500/mm³以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限の1.5倍以下）等が設定された。

疾患名	投与群	例数（ITT）	生存期間（主要評価項目）	
			中央値（月）	ハザード比 P値[注3)]
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

注1) ホリナート400mg/m²はレボホリナート200mg/m²に相当する。
注2) Eastern Cooperative Oncology Group。
注3) log-rank検定。

〈国内臨床試験〉

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌に対する第Ⅱ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法（1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²を点滴静注し、引き続き本剤400mg/m²を急速静脈内投与、本剤2400mg/m²を46時間かけて持続静注）の成績は、次表のとおりであった。対象患者はECOG[注1)] Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）について、いずれかをホモ接合体（*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*）又はいずれもヘテロ接合体（*UGT1A1*6/*28*）としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数（2,000/mm³以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限以下）等が設定された。

疾患名	奏効率（有効例／適格例）
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	38.9%（14／36）

注1) Eastern Cooperative Oncology Group。

【薬　効　薬　理】

1. 抗腫瘍性（マウス移植腫瘍でのデータ）[15)]

NCI（National Cancer Institute,米国）抗癌剤スクリーニングモデルのいずれに対してもやや有効以上の抗腫瘍性を示した。

実験腫瘍		投与経路	抗腫瘍効果		
			T/C(%)	効果	効果判定基準
腹水型腫瘍	Leukemia L1210（白血病）	腹腔内	180	2+	T/C≧125%
	Leukemia P388（白血病）	腹腔内	220	2+	≧120
	Melanoma B16（メラノーマ）	腹腔内	140	+	≧125
	Lewis Lung carcinoma（肺癌）	静脈内	150	+	≧140
	Colon 26（大腸癌）	腹腔内	200	2+	≧130
固形腫瘍	Colon 38（大腸癌）	皮下	0	3+	≦42
	CD8F₁（乳癌）	皮下	0	3+	≦42

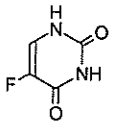
効果：+：やや有効／2+：有効／3+：著効
T/C：腹水型腫瘍：生存日数の対control比／固形腫瘍：腫瘍重量の対control比

2. 作用機序[16)、17)]

5-FUの抗腫瘍効果は主としてDNAの合成阻害に基づくと考えられており、腫瘍細胞内に取り込まれた5-FUがウラシルと同じ経路で代謝を受けて生じるF-deoxy UMPがチミジル酸合成酵素上で、deoxy UMPと拮抗してチミジル酸の合成を抑制することにより、DNAの合成が阻害されると考えられている。
他方、5-FUはウラシルと同じくRNAにも組み込まれてF-RNAを生成することや、リボソームRNAの形成を阻害することも知られており、これらのことも本剤の抗腫瘍効果発現に関与すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フルオロウラシル　Fluorouracil
化学名：5-Fluorouracil
略　名：5-FU
分子式：$C_4H_3FN_2O_2$＝130.08
化学構造式：



性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
溶解性：*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、水にやや溶けにくく、エタノール（95）に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
融　点：約282℃（分解）
分配係数：$\log P'_{OCT}$＝−1.00
［測定法：フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液］

【包　　装】

5-FU注250mg　：10瓶
5-FU注1000mg：5瓶

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) 菊地金男, 他：癌と化学療法, **6**, (3), 559, (1979)	002-488
2) 小池明彦, 他：癌と化学療法, **17**, (7), 1309, (1990)	010-193
3) Christophidis N., et al.：Clinical Pharmacokinetics, **3**, (4), 330, (1978)	001-423
4) Chaudhuri N. K., et al.：Biochem. Pharmacol., **1**, (4), 328, (1959)	003-010
5) 菊地金男, 他：癌の臨床, **13**, (9), 670, (1967)	002-084
6) 木村藤代二：癌の臨床, **14**, (3), 184, (1968)	005-019
7) 坂部　孝, 他：日大医誌, **29**, 352, (1970)	005-005
8) 古江　尚, 他：癌の臨床, **16**, (9), 896, (1970)	005-006
9) 田口鐵男, 他：癌の臨床, **19**, (2), 105, (1973)	002-356
10) 斉藤達雄, 他：最新医学, **28**, (5), 903, (1973)	005-020
11) 三浦　健, 他：癌と化学療法, **1**, (4), 595, (1974)	001-637
12) 太田和雄, 他：治療, **56**, (5), 888, (1974)	003-269
13) Conroy T., et al.：N. Engl. J. Med., **364**, (19), 1817, (2011)	023-609
14) 社内資料：膵癌FOLFIRINOX法に関する海外臨床試験	
15) Goldin A., et al.：Eur. J. Cancer, **17**, (2), 129, (1981)	011-814
16) Hartmann K. U., et al.：J. Biol. Chem., **236**, (11), 3006, (1961)	001-465
17) Spiegelman S., et al.：Cancer, **45**, (5 Suppl), 1129, (1980)	003-261

※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間　9:00～17:30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

※※※ 製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2
IG

**2019年12月改訂(第20版)
*2019年 3月改訂

日本標準商品分類番号
87424

	点滴静注40mg	点滴静注100mg
承認番号	22100AMX01292	22100AMX01293
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	2009年9月	2009年9月
再審査結果	2007年6月	2007年6月
効能追加	2013年12月	2013年12月
国際誕生	1994年1月	

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

抗悪性腫瘍剤

劇薬、処方箋医薬品※

トポテシン®点滴静注40mg
トポテシン®点滴静注100mg

TOPOTECIN® INTRAVENOUS DRIP INFUSION

イリノテカン塩酸塩水和物注

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

1.本剤使用にあたっては、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を開始すること。

2.本剤の臨床試験において、骨髄機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。
(1)骨髄機能抑制のある患者
(2)感染症を合併している患者
(3)下痢(水様便)のある患者
(4)腸管麻痺、腸閉塞のある患者
(5)間質性肺炎又は肺線維症の患者
(6)多量の腹水、胸水のある患者
(7)黄疸のある患者
(8)アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
(9)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3.本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

4.投与に際しては、骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

5.骨髄機能抑制による致命的な副作用の発現を回避するために、特に以下の事項に十分注意すること。
(1)投与予定日(投与前24時間以内)に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認してから、本剤投与の適否を慎重に判断すること。
(2)投与予定日の白血球数が3,000/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³未満)の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。
(3)投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³以上)であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1.骨髄機能抑制のある患者[骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。]
2.感染症を合併している患者[感染症が増悪し、致命的となることがある。]
3.下痢(水様便)のある患者[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。]
4.腸管麻痺、腸閉塞のある患者[腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
5.間質性肺炎又は肺線維症の患者[症状が増悪し、致命的となることがある。]
6.多量の腹水、胸水のある患者[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
7.黄疸のある患者[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
8.アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
9.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

**1.組成

1バイアル中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
トポテシン点滴静注40mg	イリノテカン塩酸塩水和物(日局) 40mg/2mL	D-ソルビトール90mg、乳酸、pH調節剤
トポテシン点滴静注100mg	イリノテカン塩酸塩水和物(日局) 100mg/5mL	D-ソルビトール225mg、乳酸、pH調節剤

2.製剤の性状

販売名	pH	浸透圧比(生理食塩液対比)	外観
トポテシン点滴静注40mg	3.0～4.0	1.0～1.3	微黄色澄明の液
トポテシン点滴静注100mg			

【効能・効果】

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能又は再発)、結腸・直腸癌(手術不能又は再発)、乳癌(手術不能又は再発)、有棘細胞癌、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)、小児悪性固形腫瘍、治癒切除不能な膵癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1.治癒切除不能な膵癌の場合、患者の病期、全身状態、UGT1A1注)遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
注)本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

2.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。

【用法・用量】

1.小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌(手術不能又は再発)及び有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌(手術不能又は再発)はA法又はB法を使用する。また、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)はC法を、小児悪性固形腫瘍はD法を、治癒切除不能な膵癌はE法を使用する。

A法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m²を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

®登録商標

B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

C法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、40mg/m²を3日間連日点滴静注する。これを1週毎に2～3回繰り返し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、A～C法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

D法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、20mg/m²を5日間連日点滴静注する。これを1週毎に2回繰り返し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

E法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、180mg/m²を点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、D法及びE法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

2.A法、B法及びE法では、本剤投与時、投与量に応じて500mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90分以上かけて点滴静注する。C法では、本剤投与時、投与量に応じて250mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。D法では、本剤投与時、投与量に応じて100mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

オキサリプラチン、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法(FOLFIRINOX法)を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

2クール目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。)

種類	程度
好中球数	1,500/mm³以上
血小板数	75,000/mm³以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する(「減量時の投与量」を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降のフルオロウラシル急速静脈内投与を中止する。

副作用[注1)]	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)500/mm³未満が7日以上持続 3)感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm³未満 4)発熱性好中球減少症	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、本剤と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
下痢	発熱(38℃以上)を伴う	
	グレード3[注2)]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)50,000/mm³未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルが本剤より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまで本剤を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下	本剤を120mg/m²に減量する。
	3.0mg/dL超	本剤を90mg/m²に減量する。
粘膜炎 手足症候群	グレード3[注2)]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。

注1)複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注2)CTCAE version4.0

減量時の投与量(オキサリプラチン85mg/m²、本剤180mg/m²、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合)

投与レベル	オキサリプラチン	本剤	フルオロウラシル持続静注
－1	65mg/m²	150mg/m²	1,800mg/m²
－2	50mg/m²	120mg/m²	1,200mg/m²
－3	中止	中止	中止

【使用上の注意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)肝障害のある患者[肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。]

(2)腎障害のある患者[腎障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。]

(3)糖尿病の患者(十分な管理を行いながら投与すること)[高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常を起こして糖尿病が増悪し、致命的となるおそれがある。]

(4)全身衰弱が著しい患者[副作用が強く発現するおそれがある。]

*(5)遺伝性果糖不耐症の患者[本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。]

(6)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

(7)小児(「小児等への投与」の項参照)

2.重要な基本的注意

(1)本剤は点滴静注により使用すること。

(2)重篤な過敏反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状(呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3)骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。

1)骨髄機能抑制

本剤の投与にあたっては、白血球の変動に十分留意し、投与予定日の白血球数が3,000/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³未満)の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³以上)であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。また、白血球数が異常な高値を示す患者及びCRPが異常値を示すなど感染症が疑われる患者では、投与後に白血球の急激な減少が起こることがある。このような場合には、投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³以上)であっても、骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。

白血球減少(好中球減少)を認めた場合には、観察を十分に行い、減少の程度に応じてG-CSF等の白血球増多剤の投与、発熱を伴う場合には適切な抗生剤の投与、その他必要に応じて適切な感染症対策を行うこと。

2)下　痢

本剤の投与により排便回数の増加、水様便又は腹痛を伴うような場合は、継続投与により下痢が強く発現することがある。また、腹痛を有する患者に本剤を投与した場合、高度な下痢があらわれることがある。した

がって、このような場合には症状の回復を待って投与を行うこと。
下痢が発現した場合には、以下の事項に留意すること。
○高度な下痢の持続により、脱水及び電解質異常等をきたし、特に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、致命的な経過をたどることがあるので、次のような処置を行うこと。
・ロペラミド塩酸塩等の止瀉剤の投与を行うこと。(ただし、腸管麻痺を引き起こすことがあるので、ロペラミド塩酸塩等の予防的投与や、漫然とした投与は行わないこと。)
・脱水を認めた場合には、輸液、電解質補充を行うこと。
・重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、適切な抗生剤の投与を考慮すること。
○高度な下痢や嘔吐に伴いショック(循環不全)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
なお、本剤による下痢に関しては、以下の2つの機序が考えられている。
早発型:本剤投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により緩和することがある。
遅発型:本剤投与後24時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物(SN-38)による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。

(4)重症感染症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、出血傾向、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、腸炎及び間質性肺炎の発現又は増悪に十分注意すること。
(5)悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度にあらわれるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
(6)投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。
(7)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。
(8)Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髄機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高いため、十分注意すること。
(9)本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)の2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*)又はいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1*6/*28*)としてもつ患者では、UGT1A1のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、重篤な副作用(特に好中球減少)発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること(「薬物動態」、「臨床成績」の項参照)[1,2,3]。
(10)小児悪性固形腫瘍に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書:イリノテカン塩酸塩水和物(小児悪性固形腫瘍)」等)を熟読すること。

3.相互作用
(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩 レイアタッツ	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、本剤の代謝が遅延することが考えられる。

(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
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強することがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。
末梢性筋弛緩剤	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の動物実験で、筋収縮増強作用が認められている。
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤 (ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール 等) マクロライド系抗生剤 (エリスロマイシン、クラリスロマイシン 等) リトナビル ジルチアゼム塩酸塩 ニフェジピン モザバプタン塩酸塩 等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の全身曝露量が増加することが考えられる。
CYP3A4誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール 等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort:セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。 本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分減少し、SN-38の全身曝露量が減少することが考えられる。
ソラフェニブトシル酸塩	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT1A1阻害作用のあるソラフェニブトシル酸塩との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が上昇する可能性がある。
ラパチニブトシル酸塩水和物		機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCが約40%増加したとの報告がある。
レゴラフェニブ水和物		本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT1A1阻害作用のあるレゴラフェニブ水和物との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCがそれぞれ28%及び44%増加し、Cmaxがそれぞれ22%増加及び9%減少したとの報告がある。

4.副作用

副作用発生状況の概要

〈承認時までの臨床試験〉

(単独投与)

単独投与による臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例1,245例中55例(4.4%)に、適格例1,150例中45例(3.9%)に認められた。

本剤単独投与による安全性評価症例1,134例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

(FOLFIRINOX法)

膵癌に対するFOLFIRINOX法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、本剤180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)による第Ⅱ相臨床試験における安全性評価症例36例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

〈非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験〉

非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験における本剤投与例(シスプラチンと本剤併用療法群234例:1コースを4週間としてシスプラチン80mg/m²を第1日に、本剤60mg/m²を第1、8、15日に投与、本剤単独療法群130例:1コースを4週間として本剤100mg/m²を第1、8、15日に投与)において、本治療との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例364例中3例(0.8%:シスプラチンと本剤併用療法群2例、本剤単独療法群1例)に認められた。シスプラチンと本剤併用療法群及び本剤単独療法群における安全性評価症例351例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

〈市販後の全症例調査〉

再審査期間中(平成6年4月～平成12年1月)に、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、本剤投与例16,549例中188例(1.1%)に認められた。市販後に行われた副作用発生状況調査(平成6年4月～平成7年3月)、使用成績調査(平成7年4月～平成12年1月)などの全症例調査における調査終了症例15,385例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

種類	主な副作用の発現頻度					
	承認時までの臨床試験(単独投与)(1,134例対象)	承認時までの臨床試験(FOLFIRINOX法)(36例対象)	第Ⅲ相臨床試験			市販後の全症例調査[注](15,385例対象)
			単独投与(127例対象)	併用療法(224例対象)	合計(351例対象)	
血液						
白血球減少(2,000/mm³未満のもの)	78.9%(33.5%)	91.7%(44.4%)	70.9%(11.0%)	90.6%(39.3%)	83.5%(29.1%)	73.1%(34.5%)
ヘモグロビン減少(貧血)	54.8%	86.1%	66.9%	90.6%	82.1%	57.3%
血小板減少	15.3%	88.9%	2.4%	19.6%	13.4%	28.0%
発熱性好中球減少症	0%	22.2%	0%	0%	0%	0%
消化器						
下痢(高度なもの)	61.9%(20.4%)	83.3%(8.3%)	60.6%(15.0%)	72.3%(12.5%)	68.1%(13.4%)	43.0%(10.2%)
悪心・嘔吐	74.1%	88.9%	71.7%	91.5%	84.3%	52.5%
食欲不振	75.4%	86.1%	82.7%	94.6%	90.3%	48.1%
腹痛	23.2%	16.7%	25.2%	36.2%	32.2%	12.2%
腸管麻痺(腸閉塞)	2.3%(0.8%)	0%(0%)	17.3%(1.6%)	16.1%(1.3%)	16.5%(1.4%)	1.6%(0.4%)
腸管穿孔	0%	0%	0%	0%	0%	0.03%
消化管出血	0.3%	0%	0%	0%	0%	0.1%
大腸炎	0%	0%	0%	0%	0%	0.1%
小腸炎	0%	0%	0%	0%	0%	0.04%
腸炎(部位不明)	0%	5.6%	0%	0%	0%	0.1%
肝臓						
肝機能障害	0%	0%	0%	0%	0%	1.2%
黄疸	0.1%	0%	0%	0%	0%	0.06%
* 腎臓						
急性腎障害	0%	0%	0%	0%	0%	0.05%
呼吸器						
間質性肺炎	1.3%	2.8%	2.4%	0.4%	1.1%	0.9%
循環器						
心筋梗塞	0%	0%	0%	0%	0%	0.01%
狭心症発作	0%	0%	0%	0%	0%	0.02%
心室性期外収縮	0.4%	0%	0%	0%	0%	0.04%

注)副作用発生状況調査1,040例、使用成績調査13,935例、非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験351例、子宮頸癌・卵巣癌に対する併用第Ⅱ相臨床試験56例、非ホジキンリンパ腫に対する併用第Ⅰ相臨床試験3例の集計

なお、以下の(1)、(2)に示す副作用発現頻度は、承認時までの臨床試験(1,170例)及び市販後の全症例調査(平成6年4月～平成12年1月:15,385例)に基づき算出した。副作用自発報告(平成12年1月～)にて報告された副作用については頻度不明とした。

(1)重大な副作用

1)骨髄機能抑制:汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(73.5%)、好中球減少(60.3%)、血小板減少(27.4%)、貧血(57.2%)、発熱性好中球減少症(0.05%)等があらわれるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

また、高度な骨髄機能抑制の持続により、次のような疾患を併発し、死亡した例も報告されているので、頻回に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

・重症感染症(敗血症、肺炎等)
重篤な白血球・好中球減少に伴い、敗血症(頻度不明)、肺炎(頻度不明)等の重症感染症があらわれることがある。

・播種性血管内凝固症候群(DIC)
重篤な感染症、血小板減少に伴い、播種性血管内凝固症候群(頻度不明)があらわれることがある。

2)高度な下痢、腸炎:下痢(44.4%)、大腸炎(0.1%)、小腸炎(0.04%)、腸炎(部位不明:0.1%)があらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

なお、高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショック(循環不全:頻度不明)を併発し、死亡した例も報告されているので、十分に注意すること。

3)腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞:腸管穿孔(0.02%)、消化管出血(下血、血便を含む:0.1%)、腸管麻痺(1.7%)、腸閉塞(0.4%)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。

なお、腸管麻痺・腸閉塞に引き続き腸管穿孔を併発し、死亡した例が報告されている。これらの症例の中には、腸管蠕動を抑制する薬剤(ロペラミド塩酸塩、モルヒネ硫酸塩水和物等)の併用例があるので、腸管蠕動を抑制する薬剤を併用する場合には、特に注意すること。

4)間質性肺炎:間質性肺炎(0.9%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

5)ショック、アナフィラキシー:ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)肝機能障害、黄疸:肝機能障害(1.1%)、黄疸(0.06%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

*7)急性腎障害:急性腎障害(0.05%)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

8)血栓塞栓症:肺塞栓症(頻度不明)、静脈血栓症(頻度不明)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。

9)脳梗塞:脳梗塞(頻度不明)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。

10)心筋梗塞、狭心症発作:心筋梗塞(0.01%)、狭心症発作(0.02%)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)心室性期外収縮:心室性期外収縮(0.05%)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。

(2)その他の副作用

次表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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	腹痛	食道炎、吐血、腸管運動亢進、しゃっくり、腹部膨満感、口内炎、口唇炎、痔核、胃腸音異常	胃潰瘍、胃・腹部不快感、胃炎、消化不良、便秘
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
腎臓			腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)、クレアチニンクリアランス低下、電解質異常、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常	乏尿
呼吸器			呼吸困難、PaO_2低下、気管支炎、上気道炎、咽頭炎、鼻炎、発声障害、咽頭知覚不全、口腔咽頭不快感	咽頭痛、咳嗽
過敏症			発疹、そう痒感	蕁麻疹
皮膚		脱毛	色素沈着、浮腫、発赤、紅斑、手足症候群、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥	帯状疱疹、粘膜炎
精神神経系			しびれ等の末梢神経障害、頭痛、めまい、精神症状、意識障害、傾眠、興奮・不安感、不穏	痙攣、耳鳴、味覚異常、うつ病、目のかすみ、不眠、振戦、構語障害
循環器			頻脈、心電図異常、血圧低下、動悸	不整脈、徐脈、心房細動、高血圧
その他			倦怠感、発熱、熱感、発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、腹水、鼻汁、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少、カルシウム異常、尿酸異常、尿ウロビリノーゲン異常、糖尿	脱水、コリン作動性症候群、悪寒、胸部不快感、胸痛、関節痛、筋痛、鼻出血、脱力感、無力症、疲労、体重増加、体重減少、LDH低下、白血球増加、血小板増加、白血球分画の変動、CRP上昇、注射部位反応(発赤、疼痛等)、血管炎、流涙

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、排泄が遅れることから、骨髄機能抑制、下痢等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔に留意すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

**(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[動物実験(ラット・ウサギ)で催奇形性作用、胚・胎児死亡が報告されている。]

**(2)パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。]

(3)授乳中の女性には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

7.小児等への投与

(1)小児悪性固形腫瘍

幼児又は小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

(2)小児悪性固形腫瘍以外

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8.適用上の注意

(1)調製時:本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

(2)投与経路:必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3)投与時:

1)静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

2)本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

3)本剤は光に不安定なので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間に及ぶ場合には遮光して投与すること。

9.その他の注意

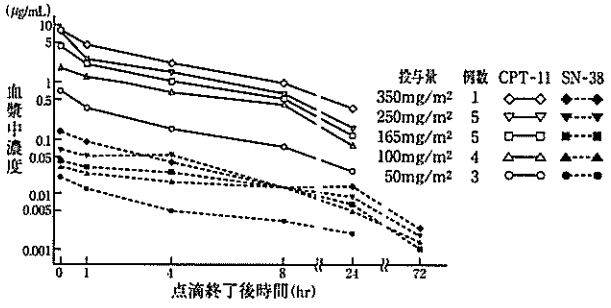
欧州における進行性小細胞肺癌を対象とした無作為化第III相臨床試験において、本剤とシスプラチン併用投与群(本剤80mg/m²を第1、8日目、シスプラチン80mg/m²を第1日目に投与し3週毎に繰り返す)での治療関連死が39例中4例に認められ、臨床試験が中断された。その後、本剤の投与量を65mg/m²に減量し、臨床試験は再開され、試験は終了となった。なお、本剤減量後の治療関連死は202例中7例であった[4]。

【薬物動態】

1.血中濃度[5]

各種悪性腫瘍患者に、本剤50~350mg/m²を単回点滴静脈内投与したときの血漿中の未変化体と活性代謝物(SN-38)の濃度を測定した。未変化体は血漿中からの減衰速度が速く、$t_{1/2}$が3.7~5.8時間であったが、SN-38の$t_{1/2}$は11.4~18.5時間であり、未変化体と比べて持続的な濃度推移を示した。未変化体及びSN-38は投与後72時間程度でほぼ完全に血中から消失した。

イリノテカン塩酸塩水和物投与後の血漿中濃度推移



各種悪性腫瘍患者における

イリノテカン塩酸塩水和物(CPT-11)、SN-38の薬物動態学的パラメータ

投与量	Cmax(μg/mL)		$t_{1/2}$(hr)		AUC(μg・hr/mL)	
(mg/m²)	CPT-11	SN-38	CPT-11	SN-38	CPT-11	SN-38
50	0.7	0.02	5.6	11.4	3.6	0.2
100	1.9	0.03	5.8	18.5	14.2	0.6
165	4.7	0.05	4.2	12.2	21.5	0.7
250	7.6	0.07	4.5	13.9	27.9	0.9
350	7.1	0.14	3.7	14.8	44.7	1.1

(注)本剤の承認された1回用量は、180mg/m²以下である(「用法・用量」の項参照)。

2.分　布[6,7]

参考(動物実験)

ラットに^{14}C標識体を単回静脈内投与した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系、生殖系を除く各組織で血漿中放射能濃度より高く、速やかでかつ良好な組織移行性が認められた。

3.代　謝

ヒトの肝及び各組織において、本剤はカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に直接変換される[8,9]。その他本剤は、CYP3A4により一部は無毒化され、また、一部は間接的にSN-38に変換される[10,11]。

SN-38は、主に肝の代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)の一分子種であるUGT1A1によりグルクロン酸抱合され、SN-38のグルクロン酸抱合体(SN-38G)となり、主に胆汁中に排泄される[12,13]。

UGT1A1には*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*等の遺伝子多型が存在し、*UGT1A1*6*、もしくは*UGT1A1*28*においては、これら遺伝子多型をもたない患者に比べてヘテロ接合体、ホモ接合体としてもつ患者の順にSN-38Gの生成能力が低下し、SN-38の代謝が遅延する[1,2,3]。

日本人における*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*のアレル頻度は13.0～17.7%、8.6～13.0%との報告がある[14]。

各種癌患者(176例)におけるUGT1A1遺伝子多型とAUC比[注]との関連性は次表のとおりである[3]。

遺伝子多型	AUC比[注]	
	例数	中央値(四分位範囲)
*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をともにもたない	85	5.55(4.13-7.26)
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62(2.74-5.18)
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をホモ接合体としてもつ、もしくは*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	16	2.07(1.45-3.62)

注)SN-38GのAUCをSN-38のAUCで除した値

参考(動物実験)

ラットにおいてSN-38Gは、腸内細菌がもつβ-グルクロニダーゼによりSN-38に脱抱合される[15,16]。

4.排　泄

各種悪性腫瘍患者に、本剤165mg/m^{2}又は250mg/m^{2}を単回点滴静脈内投与したときの24時間までの尿中排泄率は、未変化体が16.3～21.1%、SN-38が0.11～0.15%であった。

【臨　床　成　績】

1.承認時までの臨床試験

(単独投与)

国内で実施された本剤単独投与における後期第Ⅱ相臨床試験成績は、次表のとおりであった[17~23]。

疾患名	奏効率(%)	
	[CR+PR/完全例]	[CR+PR/適格例]
小細胞肺癌[17]	37.1[13/35]	31.7[13/41]
非小細胞肺癌[17]	24.7[23/93]	21.1[23/109]
子宮頸癌[18]	23.6[13/55]	19.7[13/66]
卵巣癌[18]	23.6[13/55]	19.1[13/68]
胃　癌[19]	23.3[14/60]	18.4[14/76]
結腸・直腸癌[20]	32.1[17/53]	27.0[17/63]
乳　癌[21]	23.1[15/65]	20.0[15/75]
有棘細胞癌[22]	39.4[13/33]	31.7[13/41]
悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)[23]	41.9[26/62]	37.7[26/69]

(FOLFIRINOX法)

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法群(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m^2、ホリナート400mg/m^2、本剤180mg/m^{2}を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m^{2}を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m^{2}を46時間かけて持続静注)とゲムシタビン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM1,000mg/m^{2}の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す)の中間解析時の成績は次表のとおりであった[24,25]。対象患者はECOG[注1]Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm^{3}以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の1.5倍以下)等が設定された。

疾患名	投与群	例数(ITT)	生存期間(主要評価項目)	
			中央値(月)	ハザード比 *P*値[注2]
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 *P*<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

注1)Eastern Cooperative Oncology Group

注2)log-rank検定

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m^2、レボホリナート200mg/m^2、本剤180mg/m^{2}を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m^{2}を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m^{2}を46時間かけて持続静注)の成績は次表のとおりであった[26]。対象患者はECOG Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*)又はいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1*6/*28*)としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm^{3}以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

疾患名	奏効率(有効例/適格例)
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	38.9%(14/36)

2.非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験

独立した2つのグループ(Aグループ[27]及びBグループ[28])において非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験を国内で実施した。

AグループおよびBグループにおけるシスプラチンと本剤併用療法群(1コースを4週間としてシスプラチン80mg/m^{2}を第1日に、本剤60mg/m^{2}を第1、8、15日に投与)、シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群(1コースを4週間としてシスプラチン80mg/m^{2}を第1日に、ビンデシン硫酸塩3mg/m^{2}を第1、8、15日に投与)及び本剤単独療法群(1コースを4週間として本剤100mg/m^{2}を第1、8、15日に投与)の成績は、次表のとおりであった。

腫瘍縮小効果

グループ	投与群	奏効率(%)[CR+PR/評価対象例]
A	本剤+CDDP	43.7[55/126]
	CDDP+VDS	31.7[38/120]
	本剤単独	20.5[26/127]
B	本剤+CDDP	28.6[28/ 98]
	CDDP+VDS	21.8[22/101]

生存期間及び生存率

グループ	投与群	例数	MST(週)	生存率(%)		
				年数	点推定	95%CI
A	本剤+CDDP	129	50.0	1年	46.5	37.8-55.2
				2年	19.4	12.5-26.3
	CDDP+VDS	122	45.6	1年	38.3	29.6-47.0
				2年	18.7	11.7-25.8
	本剤単独	129	46.0	1年	41.8	33.2-50.4
				2年	21.9	14.6-29.3
B	本剤+CDDP	100	44.7	1年	42.5	32.8-52.3
				2年	14.2	7.3-21.1
	CDDP+VDS	103	49.6	1年	47.6	37.9-57.2
				2年	17.5	10.1-24.8

CDDP:シスプラチン　VDS:ビンデシン硫酸塩　MST:生存期間中央値　CI:信頼区間

3.UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率[3]

国内において本剤単独投与(55例)の各種癌患者について、UGT1A1遺伝子多型と副作用との関連性について検討した。本剤は、100mg/m^{2}を1週間間隔又は150mg/m^{2}を2週間間隔で投与した。

グレード3以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。

遺伝子多型	グレード3以上の好中球減少発現率[例数]	グレード3の下痢発現率[例数]
*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をともにもたない	14.3%[3/21]	14.3%[3/21]
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	24.1%[7/29]	6.9%[2/29]
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をホモ接合体としてもつ、もしくは*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	80.0%[4/5]	20.0%[1/5]

【薬　効　薬　理】

イリノテカン塩酸塩水和物は、1983年に抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された抗悪性腫瘍剤である[29]。本剤は生体内でカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に加水分解されるプロドラッグである[30]。

1.抗腫瘍作用[31,32,33]

移植腫瘍に対して広い抗腫瘍スペクトラムを有する。マウスS180肉腫、Meth A線維肉腫、Lewis肺癌、L1210及びP388白血病、ラットWalker 256癌肉腫ならびにヌードマウス可移植性ヒト腫瘍MX-1(乳癌)、Co-4(大腸癌)、St-15(胃癌)、QG-56(肺癌)等に強い抗腫瘍効果を示す。また、*in vitro*試験においてヒト膵癌由来BxPC-3、PANC-1、SPA及びSUIT-2細胞株の増殖を抑制した。

2.作用機序[30]

Ⅰ型DNAトポイソメラーゼを阻害することによって、DNA合成を阻害する。殺細胞効果は細胞周期のS期に特異的であり、制限付時間依存性に効果を示す薬剤である。

【有効成分に関する理化学的知見】

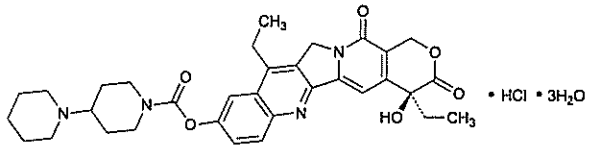
一般名：イリノテカン塩酸塩水和物(Irinotecan Hydrochloride Hydrate)

**化学名：(4*S*)-4,11-Diethyl-4-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-9-yl [1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate monohydrochloride trihydrate

分子式：$C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

分子量：677.18

**構造式：



**性　状：微黄色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。
光によって徐々に黄褐色となり、分解する。
結晶多形が認められる。

**融　点：約255℃(分解)

【取 扱 い 上 の 注 意】

1.薬液が皮膚に付着した場合は、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

2.凍結しないように注意すること。

【包　　装】

トポテシン点滴静注40mg　(2mL)　1バイアル
トポテシン点滴静注100mg　(5mL)　1バイアル

【主　要　文　献】

1)Ando Y, et al.：Cancer Res. 2000；60(24)：6921-6926
2)Innocenti F, et al.：J Clin Oncol. 2004；22(8)：1382-1388
3)Minami H, et al.：Pharmacogenet Genomics 2007；17(7)：497-504
4)Zatloukal P, et al.：Ann Oncol. 2010；21(9)：1810-1816
5)田口鐵男ほか：癌と化学療法 1990；17(1)：115-120
6)伯水英夫ほか：薬物動態 1991；6(1)：73-95
7)伯水英夫ほか：薬物動態 1991；6(1)：105-125
8)河野　彬ほか：癌と化学療法 1991；18(12)：2175-2178
9)川戸康義ほか：薬物動態 1991；6(6)：899-907
10)Dodds HM, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1998；286(1)：578-583
11)Haaz MC, et al.：Cancer Res. 1998；58(3)：468-472
12)Rivory LP, et al.：Cancer Chemother Pharmacol. 1995；36(2)：176-179
13)Haaz MC, et al.：Pharmacol Toxicol. 1997；80(2)：91-96
14)Saito Y, et al.：Curr Pharmacogenomics 2007；5(1)：49-78
15)Kaneda N, et al.：Cancer Res. 1990；50(6)：1721-1725
16)Atsumi R, et al.：Xenobiotica 1991；21(9)：1159-1169
17)根来俊一ほか：癌と化学療法 1991；18(6)：1013-1019
18)竹内正七ほか：癌と化学療法 1991；18(10)：1681-1689
19)二ッ木浩一ほか：癌と化学療法 1994；21(7)：1033-1038
20)Shimada Y, et al.：J Clin Oncol. 1993；11(5)：909-913
21)田口鐵男ほか：癌と化学療法 1994；21(7)：1017-1024
22)池田重雄ほか：Skin Cancer 1993；8(3)：503-513
23)太田和雄ほか：癌と化学療法 1994；21(7)：1047-1055
24)Conroy T, et al.：N Engl J Med. 2011；364(19)：1817-1825
25)社内資料：膵癌FOLFIRINOX法に関する資料
26)Okusaka T, et al.：Cancer Sci. 2014；105(10)：1321-1326
27)Negoro S, et al.：Br J Cancer 2003；88(3)：335-341
28)社内資料：非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験
29)Sawada S, et al.：Chem Pharm Bull. 1991；39(6)：1446-1454
30)Kawato Y, et al.：Cancer Res. 1991；51(16)：4187-4191
31)新田和男ほか：癌と化学療法 1987；14(3)：850-857
32)古田富雄ほか：癌と化学療法 1988；15(9)：2757-2760
33)Kawato Y, et al.：Cancer Chemother Pharmacol. 1991；28(3)：192-198

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426　東京都中央区日本橋本町3－5－1
TEL：0120-189-132
0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

製造販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1
506741-14

＊2020年2月改訂（第1版）

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	22000AMX01771000
販売開始	2008年9月

抗悪性腫瘍剤　抗ヒトEGFR[注1)]モノクローナル抗体

セツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]

アービタックス®注射液100mg

ERBITUX® Injection 100mg

注1）EGFR：Epidermal Growth Factor Receptor（上皮細胞増殖因子受容体）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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。

1.2 重度のinfusion reactionが発現し、死亡に至る例が報告されている。症状としては、気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失、ショックがあらわれ、心筋梗塞、心停止も報告されている。これらの症状は本剤の初回投与中又は投与終了後1時間以内に観察されているが、投与数時間後又は2回目以降の本剤投与でも発現することがあるので、患者の状態を十分に確認しながら慎重に投与すること。また、重度のinfusion reactionが発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。[7.1、7.2、8.1、8.2、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

	成分名	1バイアル（20mL）中の分量
有効成分	セツキシマブ（遺伝子組換え）[注]	100mg
添加剤	塩化ナトリウム	116.88mg
	グリシン	150.14mg
	ポリソルベート80	2.00mg
	クエン酸水和物	42.02mg
	その他、添加剤としてpH調節剤を含有する。	

注）マウスハイブリドーマ細胞株を用いて製造される。マスターセルバンク及びワーキングセルバンク構築時にウシ胎児血清を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシ血清由来成分（アルブミン及びリポたん白質）を使用している。[8.4参照]

3.2 製剤の性状

外　観	無色～微黄色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液
pH	5.3～5.7
浸透圧比	約1（浸透圧比：生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

○*RAS*遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○頭頸部癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 術後補助化学療法としての本剤の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。

6. 用法及び用量

通常、成人には週1回、セツキシマブ（遺伝子組換え）として、初回は400mg/m^2（体表面積）を2時間かけて、2回目以降は250mg/m^2（体表面積）を1時間かけて点滴静注する。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

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤の前投薬を行うこと。さらに、本剤投与前に副腎皮質ホルモン剤を投与すると、infusion reactionが軽減されることがある。[1.2、7.2、8.1、8.2、11.1.1参照]

7.2 重度（Grade 3以上[注1)]）のinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。軽度～中等度（Grade 1-2[注1)]）のinfusion reactionが発現した場合には、投与速度を減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。投与速度を減速した後に再度infusion reactionが発現した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。[1.2、7.1、7.4、8.1、8.2、11.1.1参照]

7.3 重度（Grade 3以上[注1)]）の皮膚症状が発現した場合には、次表に従い本剤の用量を調節すること。[8.5、11.1.2参照]

用量調節の目安

Grade 3以上[注]の皮膚症状の発現回数	本剤の投与	投与延期後の状態	本剤の用量調節
初回発現時	投与延期	Grade 2[注]以下に回復	A：200mg/m^{2}で投与継続
			B：250mg/m^{2}で投与継続
		回復せず	投与中止
2回目の発現時	投与延期	Grade 2[注]以下に回復	A：150mg/m^{2}で投与継続
			B：200mg/m^{2}で投与継続
		回復せず	投与中止
3回目の発現時	投与延期	Grade 2[注]以下に回復	A：投与中止
			B：150mg/m^{2}で投与継続
		回復せず	投与中止
4回目の発現時	投与中止		

A：放射線療法との併用の場合、B：放射線療法との併用以外の場合
注）GradeはNCI-CTCに準じる。

7.4 本剤の投与時には、10mg/分以下の投与速度で静脈内注射すること。[7.2参照]

〈*RAS*遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

7.5 オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となった患者に対するイリノテカン塩酸塩水和物との併用において、本剤の上乗せによる延命効果は検証されていない。[17.1.1-17.1.5参照]

7.6 本剤と放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。

〈頭頸部癌〉

7.7 本剤は、放射線療法又は他の抗悪性腫瘍剤と併用すること。[17.1.6-17.1.9参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のinfusion reactionを発現することもあるので、本剤投与中は毎回患者の状態に十分に注意すること。本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1時間は観察期間（バイタルサインをモニターするなど）を設けること。[1.2、7.1、7.2、8.2、11.1.1参照]

8.2 抗ヒスタミン剤の前投薬を行った患者においても、重度のinfusion reactionが発現したとの報告があるので、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、8.1、11.1.1参照]

8.3 低マグネシウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症が発現することが報告されている。また、心不全等の心臓障害の発現も報告されているので、治療開始前、治療中及び治療終了後は血清中電解質（マグネシウム、カリウム及びカルシウム）をモニタリングすること。電解質異常が認められた場合には、必要に応じ電解質補充を行うこと。

8.4 本剤は、セルバンク調製工程においてウシ血清由来のリポたん白質を使用している。このウシ血清由来成分は、厳重な食餌管理下で飼育され、米国農務省により健康であると確認された米国産ウシ由来であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。ただし、本剤にはリポたん白質は含まれていない。他の医薬品と同様に、本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者に説明することを考慮すること。[3.1参照]

8.5 重度の皮膚症状があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう患者に指導すること。[7.3、11.1.2参照]

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 間質性肺疾患の既往歴のある患者

間質性肺疾患を増悪させるおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.2 心疾患のある患者又はその既往歴のある患者

本剤による治療を開始するにあたっては、患者の冠動脈疾患、うっ血性心不全及び不整脈等の既往歴に注意すること。心疾患を増悪させるおそれがある。また、本剤と放射線療法を併用した頭頸部扁平上皮癌患者に対する海外臨床試験において、心肺停止及び突然死が報告されている。[11.1.4参照]

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、適切な避妊法を用いるように指導すること。[9.5参照]

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。サルの胚・胎児発生への影響に関する試験において、流産及び胎児死亡の発現頻度の上昇がみられた。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトIgG$_1$はヒト乳汁中に排出される。

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

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

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 重度のinfusion reaction（0.8%）

気管支痙攣、蕁麻疹、低血圧、意識消失又はショックを症状としたアナフィラキシー様症状があらわれることがある。infusion reactionを発現した場合には、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者を十分に観察すること。なお、本剤によるアナフィラキシーの発生機序の一つとして、本剤に含まれるGalactose-α-1,3-galactose（α-gal）に対するIgE抗体を介した機序が報告されている。赤肉（牛肉等）に対するアレルギー歴やマダニ咬傷歴のある患者では、α-galに対するIgE抗体が検出されることが報告されている。そのうち、牛肉に対するアレルギー歴のある患者で、本剤によるアナフィラキシーが認められたとの報告がある[1)-3)]。[1.2、7.1、7.2、8.1、8.2参照]

11.1.2 重度の皮膚症状（18.8%）

主にざ瘡様皮疹、皮膚の乾燥及び亀裂、続発する炎症性及び感染性の症状（眼瞼炎、口唇炎、蜂巣炎、嚢胞）等があらわれることがある。重度の皮膚症状（主にざ瘡様皮疹）発現後に、切開排膿を要する膿瘍、壊死性筋膜炎や黄色ブドウ球菌敗血症等を合併した例が報告されている。重度の皮膚症状が認められた場合には、本剤の投与量を調節するとともに、続発する炎症性又は感染性の症状の発現に十分注意し、これらの症状に対する適切な治療を行うこと。[7.3、8.5参照]

＊11.1.3 間質性肺疾患（0.2%）

咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状や発熱が急激にあらわれた場合、あるいは胸部X線等の検査で異常が認められた場合など、間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.1参照]

11.1.4 心不全（頻度不明）

[9.1.2参照]

11.1.5 重度の下痢（2.2%）

重度の下痢及び脱水があらわれることがあり、腎不全に至った症例も報告されている。これらの症状があらわれた場合には、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うこと。

11.1.6 血栓塞栓症（1.2%）

深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがある。

11.1.7 感染症（4.4%）

肺炎、敗血症等の重度の感染症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	0.5～10%未満	0.5%未満	頻度不明
全身症状	疲労、無力症	発熱、体重減少、粘膜の炎症、悪寒、疼痛（皮膚・筋肉等）、浮腫、倦怠感		PO_2低下
消化器	悪心、口内炎	食欲不振、嘔吐、便秘、腹痛、消化不良	歯槽出血、吐血	下痢
血液／リンパ系		好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症、ヘモグロビン減少、好中球増加症、白血球増加症		
心・血管系			心筋梗塞	

	10%以上	0.5～10%未満	0.5%未満	頻度不明
代謝／栄養		低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、脱水、低ナトリウム血症、低リン酸血症、総蛋白減少	血中アミラーゼ増加	
肝臓		ALT上昇、AST上昇、Al-P上昇	血中ビリルビン増加	
精神・神経系		頭痛、不眠症、末梢神経障害		
呼吸器		鼻出血、呼吸困難、咳嗽	喀血	
皮膚／皮膚付属器	発疹(45.0%)、ざ瘡/ざ瘡様皮膚炎（44.5%)、皮膚乾燥、爪囲炎、そう痒症、皮膚亀裂	爪の障害、脱毛症、皮膚毒性、手足症候群、多毛症、口唇炎、蕁麻疹、皮膚反応、毛髪障害	剥脱性皮膚炎	皮膚障害
眼[注1]		結膜炎、眼瞼炎	角膜炎	
その他		過敏症、尿蛋白	C-反応性蛋白増加、尿中ウロビリン陽性、血尿、尿中血陽性、卵巣嚢胞破裂	放射線性皮膚炎[注2]、遅発性放射線障害[注2]

発現頻度は国内外臨床試験（EMR62202-049、-053、-056、-002、-006及び-013試験）計6試験の結果に基づき算出した。

注1）眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、必要な処置を行うこと。

注2）放射線療法との併用時における発現頻度

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、点滴バッグ等を用い日局生理食塩液で希釈してあるいは希釈せずに投与すること。

14.1.2 他の薬剤との混注はしないこと。

14.1.3 本剤は、振とうしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与終了後は、本剤と同じ投与速度でラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

14.2.2 開封後は速やかに使用すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

固形癌患者にセツキシマブを投与量100～500mg/m^{2}で点滴静注[注1]した時の血清中濃度推移を図1に、また、薬物動態パラメータを表1に示す。最高血清中濃度（C_{max}）の平均値は49～396.7μg/mL、また、血清中濃度曲線下面積（AUC）の平均値は3469～34817μg・h/mLで、投与量とC_{max}又はAUCとの間に線形性が認められた。消失相半減期（$t_{1/2}$）の平均値は53.9～111.4時間であった。クリアランス（CL）の平均値は0.014～0.029L/h/m^{2}で、100～250mg/m^{2}の用量範囲でCL値は投与量とともに減少し、250mg/m^{2}以上ではCL値は安定していた。定常状態における分布容積（V_{ss}）と投与量との間に明らかな傾向は認められなかった。

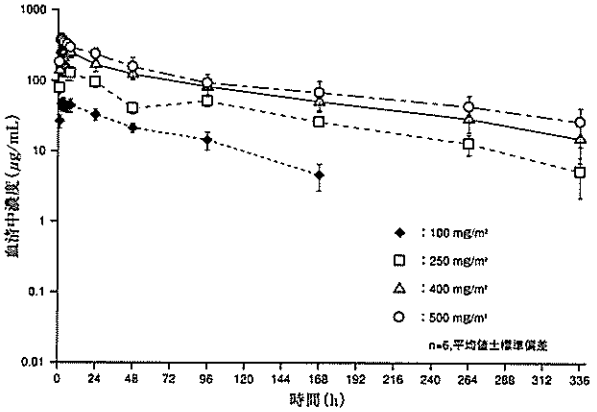


図1 固形癌患者にセツキシマブを投与量100～500mg/m^{2}で点滴静注した時の血清中濃度推移

表1 固形癌患者にセツキシマブを投与量100～500mg/m^{2}で点滴静注した時の薬物動態パラメータ

投与量	100mg/m^2 (n=6)	250mg/m^2 (n=6)	400mg/m^2 (n=6)	500mg/m^2 (n=6)	400/250mg/m^2 (n=6)[c]
C_{max}（μg/mL）[a]	49 (8.5)	157 (31.9)	287.2 (37.9)	396.7 (83.6)	297.8 (30.5)
AUC(INF) （μg・h/mL）[a]	3469 (583)	12132 (2300)	25823 (6525)	34817 (11498)	29213 (6431)
$t_{1/2}$(hr)[a]	53.9 (16.8)	74.3 (12.3)	101 (31)	111.4 (19.2)	106 (23.7)
T_{max}(hr)[b]	3.0 (1.9, 8.0)	2.5 (2.0, 3.0)	2.75 (2.0, 8.0)	2.5 (2.0, 6.0)	2.5 (2.0, 3.0)
CL(L/h/m^2)[a]	0.029 (0.005)	0.021 (0.004)	0.016 (0.005)	0.017 (0.009)	0.014 (0.003)
MRT(h)[a]	77.7 (24.9)	115.5 (14.9)	136.1 (33.2)	147.3 (36.6)	148.9 (32.6)
V_{ss}(L/m^2)[a]	2.22 (0.47)	2.42 (0.37)	2.14 (0.38)	2.22 (0.44)	2.08 (0.4)

a：算術平均値（標準偏差）

b：中央値（最小値, 最大値）

c：初回投与量400mg/m^{2}で点滴静注した時の薬物動態パラメータ値を示す。

注1）本剤の承認された用法及び用量は、週1回、初回は400mg/m^2（体表面積）を2時間かけて、2回目以降は250mg/m^2（体表面積）を1時間かけて点滴静注である。

16.1.2 反復投与

固形癌患者を対象とし、400mg/m^{2}の初回投与に続き、7日後から250mg/m^{2}の週1回反復投与[注2]を行い、また、250、400及び500mg/m^{2}の初回投与に続き、14日後から250mg/m^{2}の週1回反復投与を行った結果、9週目の平均トラフ濃度（C_{min}）は83～114μg/mLの範囲であった[4]。

注2）本剤の承認された用法及び用量は、週1回、初回は400mg/m^2（体表面積）を2時間かけて、2回目以降は250mg/m^2（体表面積）を1時間かけて点滴静注である。

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析を実施し、体表面積、年齢、性別、人種、肝機能及び腎機能の要因がセツキシマブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。その結果、体表面積が1.3から2.3m^{2}に増加するとCL値は1.8倍増加した。女性患者のCL値は男性患者より25%低かったが、臨床試験で安全性に男女差が観察されていないことから、性別に基づく用量調節の必要はないと考えられた。他の要因がセツキシマブの薬物動態に及ぼす影響は認められなかった[5]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

セツキシマブとイリノテカン塩酸塩水和物の併用投与試験を行った結果、両者の間に薬物動態学的相互作用は認められなかった[6]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験（EMR62202-049/CA225-259）

イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法に不応となり、

フッ化ピリミジン系薬剤及びオキサリプラチンに不応もしくは耐容不能となったEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者（39例）に、本剤とイリノテカン塩酸塩水和物（毎週投与法又は2週間間隔投与法）を併用投与した結果、奏効率は30.8%（95%信頼区間：17.0, 47.6）であった[7]。

安全性評価症例39例中、主な副作用は、ざ瘡（87.2%）、発疹（61.5%）、食欲不振（56.4%）、皮膚乾燥（51.3%）、爪囲炎（51.3%）、下痢（51.3%）、口内炎（51.3%）、低マグネシウム血症（51.3%）、そう痒症（43.6%）、悪心（43.6%）、疲労（43.6%）、リンパ球数減少（30.8%）であった。[7.5参照]

17.1.2 海外第Ⅲ相臨床試験（EMR62202-013）

化学療法の前治療歴のないEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と5-FU・ホリナートカルシウム・イリノテカン塩酸塩水和物療法（FOLFIRI）併用[注1]及びFOLFIRIを比較した第Ⅲ相試験の成績は次のとおりである。また、レトロスペクティブに*KRAS*遺伝子変異[注2]の有無によって層別した成績は次のとおりである（評価可能例：1063例）[8)-10)]。

対象	全症例（1198例）		*KRAS*野生型（666例）		*KRAS*変異型（397例）	
	本剤及びFOLFIRI併用（599例）	FOLFIRI（599例）	本剤及びFOLFIRI併用（316例）	FOLFIRI（350例）	本剤及びFOLFIRI併用（214例）	FOLFIRI（183例）
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	8.9ヵ月（8.0, 9.5）	8.0ヵ月（7.6, 9.0）	9.9ヵ月（9.0, 11.3）	8.4ヵ月（7.4, 9.2）	7.4ヵ月（6.1, 8.0）	7.7ヵ月（7.3, 9.2）
ハザード比（95%信頼区間）	0.851（0.726, 0.998）		0.696（0.558, 0.867）		1.171（0.887, 1.544）	
P値	0.0479		0.0012		0.2648	
生存期間中央値（95%信頼区間）	19.9ヵ月（18.5, 21.3）	18.6ヵ月（16.6, 19.8）	23.5ヵ月（21.2, 26.3）	20.0ヵ月（17.4, 21.7）	16.2ヵ月（14.9, 17.9）	16.7ヵ月（14.9, 19.4）
ハザード比（95%信頼区間）	0.878（0.774, 0.995）		0.796（0.670, 0.946）		1.035（0.834, 1.284）	
P値	0.0419		0.0093		0.7549	

注1）FOLFIRIは以下のスケジュールで投与
イリノテカン塩酸塩水和物を180mg/m^2、5-FUを400mg/m^2（急速静脈内投与法）、2400mg/m^2（46時間持続静脈内投与法）及びレボホリナートカルシウム200mg/m^{2}又はホリナートカルシウム400mg/m^{2}を2週間間隔で投与する。

注2）*KRAS*遺伝子コドン12及び13が検討された。

レトロスペクティブに*RAS*（*KRAS*又は*NRAS*）遺伝子変異[注3]の有無によって層別した成績は次のとおりである（評価可能例：827例）。

対象	*RAS*野生型（367例）		*RAS*変異型（460例）	
	本剤及びFOLFIRI併用（178例）	FOLFIRI（189例）	本剤及びFOLFIRI併用（246例）	FOLFIRI（214例）
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	11.4ヵ月（10.0, 14.6）	8.4ヵ月（7.4, 9.4）	7.4ヵ月（6.4, 8.0）	7.5ヵ月（7.2, 8.5）
ハザード比（95%信頼区間）	0.56（0.41, 0.76）		1.10（0.85, 1.42）	
P値	0.0002		0.4696	
生存期間中央値（95%信頼区間）	28.4ヵ月（24.7, 31.6）	20.2ヵ月（17.0, 24.5）	16.4ヵ月（14.9, 18.4）	17.7ヵ月（15.4, 19.6）
ハザード比（95%信頼区間）	0.69（0.54, 0.88）		1.05（0.86, 1.28）	
P値	0.0024		0.6355	

注3）*KRAS*遺伝子コドン12、13、59、61、117、146及び*NRAS*遺伝子コドン12、13、59、61、117、146の変異が検討された。

安全性評価症例600例中、主な副作用（30%以上に発現）は、下痢、悪心、好中球減少症、脱毛症、嘔吐及び発疹であった。[7.5参照]

17.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験（NCIC CTG CO.17/CA225-025）

フッ化ピリミジン系薬剤の治療歴があり、イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法及びオキサリプラチンを含む化学療法で無効となった又は適応とならないEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とBest supportive care（BSC）及びBSCのみを比較した第Ⅲ相試験の成績は次のとおりである。また、レトロスペクティブに*KRAS*遺伝子変異[注2]の有無によって層別した成績は次のとおりである（評価可能例：394例）[11)]。

対象	全症例（572例）		*KRAS*野生型（230例）		*KRAS*変異型（164例）	
	本剤及びBSC併用（287例）	BSC（285例）	本剤及びBSC併用（117例）	BSC（113例）	本剤及びBSC併用（81例）	BSC（83例）
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	1.9ヵ月（1.8, 2.1）	1.8ヵ月（1.8, 1.9）	3.7ヵ月（3.1, 5.1）	1.9ヵ月（1.8, 2.0）	1.8ヵ月（1.7, 1.8）	1.8ヵ月（1.7, 1.8）
ハザード比（95%信頼区間）	0.676（0.568, 0.804）		0.401（0.299, 0.536）		1.002（0.732, 1.371）	
P値	<0.0001		<0.0001		0.9895	
生存期間中央値（95%信頼区間）	6.1ヵ月（5.4, 6.7）	4.6ヵ月（4.2, 4.9）	9.5ヵ月（7.7, 10.3）	4.8ヵ月（4.2, 5.5）	4.5ヵ月（3.8, 5.6）	4.6ヵ月（3.6, 5.5）
ハザード比（95%信頼区間）	0.766（0.637, 0.921）		0.552（0.408, 0.748）		0.990（0.705, 1.389）	
P値	0.0046		<0.0001		0.9522	

安全性評価症例288例中、主な副作用は、発疹／落屑（86.1%）、皮膚乾燥（41.7%）、疲労（37.8%）、そう痒症（37.2%）、悪心（26.0%）、皮膚-その他（21.5%）であった。[7.5参照]

17.1.4 海外第Ⅲ相臨床試験（EMR62202-025/CA225-006）

イリノテカン塩酸塩水和物の治療歴がなく、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効となったEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用[注4]及びイリノテカン塩酸塩水和物単独[注5]を比較した試験の成績は次のとおりである。また、レトロスペクティブに*KRAS*遺伝子変異[注2]の有無によって層別した成績は次のとおりである（評価可能例：300例）[12)]。

対象	全症例（1298例）		*KRAS*野生型（192例）		*KRAS*変異型（108例）	
	本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用（648例）	イリノテカン塩酸塩水和物単独（650例）	本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用（97例）	イリノテカン塩酸塩水和物単独（95例）	本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用（49例）	イリノテカン塩酸塩水和物単独（59例）
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	3.98ヵ月（3.15, 4.14）	2.56ヵ月（2.14, 2.69）	3.98ヵ月（2.79, 5.36）	2.79ヵ月（2.37, 3.25）	2.60ヵ月（1.54, 3.58）	2.69ヵ月（1.51, 2.79）
ハザード比（95%信頼区間）	0.692（0.617, 0.776）		0.773（0.572, 1.044）		0.996（0.668, 1.485）	
P値	<0.0001		0.0954		0.9853	
生存期間中央値（95%信頼区間）	10.71ヵ月（9.59, 11.30）	9.99ヵ月（9.13, 11.33）	10.94ヵ月（7.79, 13.24）	11.56ヵ月（9.46, 18.63）	8.41ヵ月（6.14, 11.01）	10.68ヵ月（8.41, 13.96）
ハザード比（95%信頼区間）	0.975（0.854, 1.114）		1.285（0.894, 1.846）		1.277（0.813, 2.005）	
P値	0.7115		0.1755		0.2874	

注4）イリノテカン塩酸塩水和物は、前治療（イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法）と同じスケジュールを選択
イリノテカン塩酸塩水和物の用法・用量[注6]：350mg/m^{2}を3週間間隔で投与、180mg/m^{2}を2週間間隔で投与、又は125mg/m^{2}を1週間間隔で4回

投与し、その後3週間休薬

注5）イリノテカン塩酸塩水和物の用法・用量[注6]：350mg/m^2（3週間間隔）

注6）イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能または再発）における国内承認用法・用量：

A法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m^{2}を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m^{2}を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜増減する。

安全性評価症例638例中、主な副作用は、下痢（4.7%）、嘔吐（2.5%）、発熱性好中球減少症（2.0%）、好中球減少症（1.4%）、過敏症（1.4%）、発熱（1.3%）、悪心（1.3%）であった。[7.5参照]

17.1.5 海外第Ⅱ相臨床試験（EMR62202-007）

イリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法に不応となったEGFR発現が確認された結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とイリノテカン塩酸塩水和物併用[注4]及び本剤単独投与を比較した第Ⅱ相試験の成績は次のとおりである[13]。

	本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物併用（218例）	本剤単独（111例）	P値	ハザード比
奏効率（95%信頼区間）	22.9%（17.5, 29.1）	10.8%（5.7, 18.1）	0.0074	—
無増悪生存期間中央値（95%信頼区間）	4.1ヵ月（2.8, 4.3）	1.5ヵ月（1.4, 2.0）	<0.0001	0.54（0.42, 0.71）
生存期間中央値（95%信頼区間）	8.6ヵ月（7.6, 9.6）	6.9ヵ月（5.6, 9.1）	0.48	0.91（0.68, 1.21）

安全性評価症例212例中、主な副作用は、下痢（71.2%）、無力症（59.9%）、発疹（57.1%）、悪心（50.5%）、嘔吐（31.1%）、口内炎（31.1%）、皮膚乾燥（30.2%）、ざ瘡（28.3%）、発熱（23.1%）、食欲不振（22.6%）、脱毛症（22.6%）及び白血球減少症（20.3%）であった。[7.5参照]

〈頭頸部癌〉

17.1.6 国内第Ⅱ相臨床試験（EMR62241-053試験）

局所進行の頭頸部扁平上皮癌（ステージⅢ又はⅣ）（上咽頭癌、口腔癌を除く）患者（22例）に、本剤投与と放射線療法（同時追加照射法）を併用した結果、奏効率は81.8%（95%信頼区間：59.7, 94.8）であった[14]。

安全性評価症例22例中、主な副作用は、皮膚乾燥（68.2%）、ざ瘡（63.6%）、粘膜の炎症（50.0%）、そう痒症（40.9%）、ざ瘡様皮膚炎（36.4%）であった。[7.7参照]

17.1.7 国内第Ⅱ相臨床試験（EMR62241-056試験）

再発又は転移を有する頭頸部扁平上皮癌（上咽頭癌を除く）患者（33例）に、本剤とシスプラチン及びフルオロウラシル（5-FU）を併用投与した結果、奏効率は36.4%（95%信頼区間：20.4, 54.9）であった[15]。

安全性評価症例33例中、主な副作用は、低マグネシウム血症（75.8%）、皮膚乾燥（66.7%）、ざ瘡（63.6%）、爪囲炎（57.6%）、口内炎（42.4%）、そう痒症（30.3%）であった。[7.7参照]

17.1.8 海外第Ⅲ相試験（EMR62202-006/IMCL CP02-9815）

局所進行性の頭頸部扁平上皮癌（ステージⅢ又はⅣ）（上咽頭癌、口腔癌を除く）患者を対象とした本剤と放射線療法[注7]併用及び放射線療法単独を比較した試験の成績は次のとおりである[16]。

	本剤及び放射線療法併用（211例）	放射線療法単独（213例）	P値	オッズ比（OR）又はハザード比（HR）
局所コントロール中央値（95%信頼区間）	24.4ヵ月（15.7, 45.1）	14.9ヵ月（11.8, 19.9）	0.005	HR=0.680（0.520, 0.890）
生存期間中央値（95%信頼区間）	49.0ヵ月（32.8, NE）	29.3ヵ月（20.6, 41.4）	0.018	HR=0.725（0.556, 0.946）

注7）1日1回照射法、1日2回照射法、又は同時追加照射法を用い、本剤初回投与の翌週より6～7週間かけて実施。本剤の投与は放射線治療の終了まで継続。

安全性評価症例208例中、主な副作用は、ざ瘡（61.5%）、発疹（24.5%）、悪心（23.6%）、無力症（23.1%）、粘膜障害（18.3%）、発熱及び放射線皮膚損傷（各15.4%）、皮膚乾燥（14.9%）、嚥下障害及びそう痒症（各13.9%）、体重減少（13.0%）、頭痛（12.0%）、嘔吐（10.6%）、白血球減少症及び悪寒（各10.1%）であった。[7.7参照]

17.1.9 海外第Ⅲ相試験（EMR62202-002）

再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌（上咽頭癌を除く）患者を対象とした本剤と化学療法（白金製剤及び5-FU）[注8]併用及び化学療法単独を比較した試験の成績は次のとおりである[17]。

	本剤及び化学療法併用（222例）	化学療法単独（220例）	P値	オッズ比（OR）又はハザード比（HR）
生存期間中央値（95%信頼区間）	10.1ヵ月（8.6, 11.2）	7.4ヵ月（6.4, 8.3）	0.036	HR=0.797（0.644, 0.986）

注8）3週間を1クールとし、白金製剤（シスプラチン100mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC5）を1日目に投与、また5-FU1000mg/m^2/日を1～4日目にかけて持続投与。シスプラチンに対する毒性が発現した場合にはカルボプラチンに変更しAUC5で投与を継続。化学療法は最大6クールとし、本剤の投与は化学療法中止後も病勢進行が認められるまで継続。

安全性評価症例219例中、主な副作用は、発疹（26.9%）、ざ瘡（21.9%）、ざ瘡様皮膚炎（14.6%）、皮膚乾燥（12.8%）、悪心（11.9%）、粘膜の炎症（10.5%）、無力症（10.0%）であった。[7.7参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セツキシマブはヒトIgG$_1$の定常領域とマウス抗体の可変領域からなるキメラ型モノクローナル抗体であり、EGFR発現細胞のEGFRに対して高い親和性で結合する[18]。

18.2 抗腫瘍作用

多様なEGFR陽性癌細胞株において、セツキシマブの*in vitro*増殖阻害作用は濃度依存的であった[19)-22)]。また、セツキシマブの増殖阻害作用は多様なEGFR陽性癌細胞株（ヒト結腸癌由来GEO細胞株、ヒト咽頭癌由来FaDu細胞株等）を用いた*in vivo*モデルにおいても確認されている[23), 24)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：セツキシマブ（遺伝子組換え）
Cetuximab（genetical recombination）

本　質：マウス抗ヒト上皮細胞増殖因子受容体モノクローナル抗体の可変部及びヒトIgG$_1$定常部からなるヒト／マウスキメラ型モノクローナル抗体をコードするcDNAの導入によりマウスハイブリドーマSP2/0-Ag14細胞株で産生される214個のアミノ酸残基（$C_{1025}H_{1595}N_{281}O_{338}S_5$；分子量：23,422.64）からなる軽鎖2分子と449個のアミノ酸残基（$C_{2208}H_{3400}N_{582}O_{674}S_{15}$；分子量：49,363.09）からなる重鎖2分子からなる糖たん白質（分子量：約151,800）

22. 包装

20mL：1バイアル（ガラスバイアル）

23. 主要文献

1）Chung CH, et al.：N Engl J Med. 2008；358(11)：1109-17.

2）Commins SP, et al.：J Allergy Clin Immunol. 2009；123(2)：426-33.

3）Commins SP, et al.：J Allergy Clin Immunol. 2011；127(5)：1286-93.

4）社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（薬物動態）（2008年7月承認、CTD 2.7.6.2.12）

5）社内資料：母集団薬物動態解析（2008年7月承認、CTD 2.7.2.5.3、CTD 5.3.3.5-1）

＊6）Delbaldo C, et al.：Eur J Cancer. 2005 Aug；41(12)：1739-45.

＊7) Tahara M, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2008 Nov : 38(11) : 762-9
8) 社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（化学療法の前治療歴のない結腸・直腸癌を対象としたフルオロウラシル・ホリナートカルシウム・イリノテカン塩酸塩との併用）EMR62202-013試験
＊9) Van Cutsem E, et al. : J Clin Oncol. 2011 May 20 : 29(15) : 2011-9.
＊10) Van Cutsem E, et al. : J Clin Oncol. 2015 Mar 1 : 33(7) : 692-700.
11) 社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（化学療法の前治療歴のある結腸・直腸癌を対象とした単独投与）(2008年7月承認、CTD 2.7.6-2.36) NCIC CTG CO.17/CA225-025試験
＊12) Sobrero AF, et al. : J Clin Oncol. 2008 May 10 : 26(14) : 2311-9.
13) 社内資料：海外第Ⅱ相無作為化比較試験（化学療法の前治療歴のある結腸・直腸癌を対象としたイリノテカン塩酸塩水和物との併用と単独投与の比較（2008年7月承認、CTD 2.7.6-2.1) EMR62202-007試験
＊14) Okano S, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2013 May : 43(5) : 476-82.
＊15) Yoshino T et al. : Jpn J Clin Oncol. 2013 May : 43(5) : 524-31.
16) 社内資料：海外第Ⅲ相無作為化比較試験（局所進行性の頭頸部扁平上皮癌を対象とした放射線療法との併用）(2012年12月承認、CTD 2.7.6.2.2) EMR62202-006/IMCL CP02-9815試験
＊17) Vermorken JB, et al. : N Engl J Med 2008 : 359 : 1116-27
＊18) Sunada H, et al. : Proc Natl Acad Sci USA. 1986 Jun : 83(11) : 3825-9.
＊19) Fan Z, et al. : J Biol Chem. 1994 Nov 4 : 269(44) : 27595-602.
20) Ciardiello F, et al. : J Natl Cancer Inst. 1998 : 90(14) : 1087-94.
21) Morelli MP, et al. : J Cell Physiol. 2006 : 208(2) : 344-53.
22) 社内資料：抗腫瘍作用（2008年7月承認、CTD 2.6.2.2.2)
＊23) Luo FR, et al. : Clin Cancer Res. 2005 Aug 1 : 11(15) : 5558-65.
24) 社内資料：抗腫瘍作用（2008年7月承認、CTD 2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

メルクバイオファーマ株式会社
メディカル・インフォメーション
東京都目黒区下目黒1丁目8番1号　アルコタワー
0120-870-088

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MERCK　メルクバイオファーマ株式会社
東京都目黒区下目黒１丁目８番１号　アルコタワー

※※2019年6月改訂（第16版）
※2018年9月改訂

活性型葉酸製剤

処方箋医薬品(注)

日本標準商品分類番号
873929

アイソボリン®点滴静注用25mg
アイソボリン®点滴静注用100mg

ISOVORIN® INJECTION 25mg
ISOVORIN® INJECTION 100mg

※※レボホリナートカルシウム水和物注射剤

	25mg	100mg
承認番号	22000AMX00879	22000AMX00802
薬価収載	2008年6月	2008年6月
販売開始	2008年6月	2008年6月
再審査結果	2014年6月	－
※ 効能追加	2018年9月	2018年9月
国際誕生	1952年6月	1952年6月

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　告】

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法は**フルオロウラシルの細胞毒性を増強**する療法であり、本療法に関連したと考えられる**死亡例**が認められている。**本療法は高度の危険性**を伴うので、**緊急時に十分に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、「**禁忌**」、「**慎重投与**」の項を参照して**適応患者の選択を慎重に行い、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施**すること。
   適応患者の選択にあたっては、両剤の添付文書を参照して十分注意すること。
   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、同意を得てから施行すること。
2. 本療法は**重篤な骨髄抑制、激しい下痢**等が起こることがあり、その結果、**致命的な経過**をたどることがあるので、**定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）**を行うなど患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
3. 本療法以外の**他の化学療法**又は**放射線照射との併用、前化学療法**を受けていた患者に対する安全性は確立していない。**重篤な骨髄抑制**等の副作用の発現が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
4. 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には本療法を施行しないこと。
5. テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、本療法との併用を行わないこと［「**相互作用**」の項参照］。

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発し、致命的となることがある。］
2. 下痢のある患者［下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし致命的となることがある。］
3. 重篤な感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪し、致命的となることがある。］
4. 多量の腹水、胸水のある患者［重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。］
5. 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者［症状の増悪又は再発により、致命的となることがある。］
6. 全身状態が悪化している患者［重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。］
7. 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
8. テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者［「相互作用」の項参照］

【組成・性状】

1. 組成

1バイアル中：

販売名 / 成分	アイソボリン点滴静注用25 mg	アイソボリン点滴静注用100 mg
※※ 有効成分	日局　レボホリナートカルシウム 水和物　31.8 mg（レボホリナートとして　25.0 mg）	日局　レボホリナートカルシウム 水和物　127.1 mg（レボホリナートとして　100.0 mg）
添加物	D-マンニトール　25.0 mg pH調節剤	D-マンニトール　100.0 mg pH調節剤

2. 性状

本剤は帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊である。

pH	6.8～8.2（レボホリナート10 mg/mL注射用水）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約0.2（5 mg/mL注射用水） 約1（5 mg/mL生理食塩液） 約1（0.5 mg/mL生理食塩液）

※【効能・効果】

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法

胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

2. レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

結腸・直腸癌、小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

※【用法・用量】

1. レボホリナート・フルオロウラシル療法

通常、成人にはレボホリナートとして1回250 mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射開始1時間後にフルオロウラシルとして1回600 mg/m²（体表面積）を3分以内で緩徐に静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

2. 結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

(1)通常、成人にはレボホリナートとして1回100 mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m²（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして600 mg/m²（体表面積）を22時間かけて持続静脈内注射する。これを2日間連続して行い、2週間ごとに繰り返す。

(2)通常、成人にはレボホリナートとして1回250 mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして2600 mg/m²（体表面積）を24時間かけて持続静脈内注射する。1週間ごとに6回繰り返した後、2週間休薬する。これを1クールとする。

(3)通常、成人にはレボホリナートとして1回200 mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m²（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400～3000 mg/m²（体表面積）を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

3.小腸癌及び治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

通常、成人にはレボホリナートとして1回200 mg/m²（体表面積）を2時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m²（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400 mg/m²（体表面積）を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

下痢、重篤な口内炎、重篤な白血球減少又は血小板減少のみられた患者では、それらの所見が回復するまで本療法を延期する。本療法を再開する場合には、フルオロウラシルの減量や投与間隔の延長等を考慮する。［「重要な基本的注意」の項参照］

（注射液の調製法）

レボホリナートを投与する際には、25 mg製剤の場合は3～5 mL、100 mg製剤の場合は10～15 mLの5％ブドウ糖液、生理食塩液又は電解質維持液等の溶解液を用いてレボホリナートの各バイアル内容物を溶解・採取した後、同一の溶解液を用いて全量を200～500 mL（レボホリナートとして約0.75 mg/mL）とし点滴静脈内注射する。［「適用上の注意」の項参照］

【使用上の注意】

レボホリナート・フルオロウラシル療法及び持続静注併用療法はフルオロウラシルの細胞毒性を増強するので、本療法施行に際しては、下記に注意すること。

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)骨髄抑制のある患者［骨髄抑制の増悪により重症感染症が併発することがある。］

(2)感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪することがある。］

(3)心疾患又はその既往歴のある患者［症状を増悪又は再発させることがある。］

(4)肝障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。］

(5)腎障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。］

(6)高度に進行した肝転移のある患者［血小板減少があらわれることがある。］

(7)消化管潰瘍又は出血のある患者［症状を増悪させることがある。］

(8)水痘患者［致命的な全身障害があらわれるおそれがある。］

(9)高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

(10)他の化学療法、放射線治療を受けている患者［骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。］

(11)前化学療法を受けていた患者［骨髄抑制等の副作用が増強されるおそれがある。］

2.重要な基本的注意

(1)本療法の施行に際しては、**白血球、血小板の変動に十分注意し、投与当日**の白血球数あるいは血小板数等の検査により**重篤な骨髄抑制**が認められた場合には、骨髄機能が回復するまで**投与を延期**すること。

(2)**下痢**のある患者は回復するまで**投与を延期**すること。

(3)国内では、本療法による手術後の補助化学療法については有効性、安全性は確立していない。

(4)**骨髄抑制**等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに**致命的な経過**をたどることがあるので、**定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）**を行うなど、患者の状態を十分観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

(5)重篤な腸炎により**脱水症状**があらわれることがあり、ときに**致命的な経過**をたどることがあるので、観察を十分に行い、**激しい腹痛、下痢**等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、脱水症状があらわれた場合には補液等の適切な処置を行うこと。

(6)**感染症・出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。

(7)テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本療法を施行する場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。［「相互作用」の項参照］

(8)高齢者に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

(9)生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

※(10)小腸癌に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：レボホリナートカルシウム（小腸癌）」等）を熟読すること。

3.相互作用

(1)**併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（ティーエスワン）	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後少なくとも7日以内は本療法を施行しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

(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
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるがフルオロウラシルがフェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	フルオロウラシルがワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。
他の化学療法、放射線治療	血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	副作用が相互に増強される。
葉酸代謝拮抗剤（スルファメトキサゾール・トリメトプリム等）	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	ホリナートによって葉酸代謝拮抗作用が減弱するためと考えられる。

4.副作用

国内第Ⅱ相臨床試験においてレボホリナート・フルオロウラシル療法の副作用集計対象となった336例中、297例（88.4％）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢160例（47.6％）、食欲不振160例（47.6％）、悪心・嘔吐155例（46.1％）、口内炎69例（20.5％）、発熱64例（19.0％）であった。このうちグレード3[注1]以上の副作用は、下痢47例（14.0％）、食欲不振45例（13.4％）、悪心・嘔吐27例（8.0％）、発熱5例（1.5％）、口内炎3例（0.9％）であった。また、主な臨床検査値の変動は白血球減少204例/336例（60.7％）、血色素減少136例/336例（40.5％）、総蛋白低下48例/332例（14.5％）、血小板減少46例/336例（13.7％）であった。このうちグレード3[注1]以上の臨床検査値異常例は、白血球減少59例（17.6％）、血色素減少30例（8.9％）、血小板減少8例（2.4％）であった[1]。（承認時の集計）

市販後の使用成績調査においてレボホリナート・フルオロウラシル療法の副作用集計対象となった3236例中、1624例（50.2％）に副作用が認められ、副作用発現件数は延べ3473件であった。主な副作用は、骨髄抑制701件（21.7％）、下痢610件（18.9％）、悪心330件（10.2％）、食欲不振188件（5.8％）、嘔吐142件（4.4％）であった。また、主な臨床検査値の変動は血小板数減少48件（1.5％）、白血球数減少44件（1.4％）、好中球数減少37件（1.1％）、C-反応性蛋白増加34件（1.1％）であった。（再審査終了時）

(1)**重大な副作用**

1)**激しい下痢**（5％以上）：激しい下痢があらわれ、脱水症状にまで至ることがあるので、観察を十分に行い、下痢があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

2)**重篤な腸炎**（0.1～5％未満[注2]）：出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **骨髄抑制**（5％以上[注2]）：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄抑制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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

4) **ショック**（0.1％未満[注2]）、**アナフィラキシー**（**頻度不明**[注3]）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **白質脳症、精神・神経障害**（いずれも0.1～5％未満[注2]）：白質脳症（初期症状：歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等）、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

6) **うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症**（いずれも**頻度不明**[注3]）：うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

7) **肝機能障害**（0.1～5％未満[注2]）、**黄疸**（**頻度不明**）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれ、肝不全に至ることがあるので、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。

8) **急性腎障害**（0.1～5％未満[注2]）：急性腎障害等の重篤な腎障害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し、適切な処置を行うこと。

9) **間質性肺炎**（0.1％未満[注2]）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

10) **消化管潰瘍**（0.1～5％未満[注2]）、**重篤な口内炎**（0.1～5％未満）：消化管潰瘍、重篤な口内炎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し、適切な処置を行うこと。

11) **手足症候群**（0.1～5％未満[注2]）：手足症候群（手掌、足蹠の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等）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し、適切な処置を行うこと。

12) **播種性血管内凝固症候群**（DIC）（0.1～5％未満[注2]）：播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) **嗅覚脱失**（**頻度不明**[注3]）：嗅覚障害（長期投与症例に多い）があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、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。

14) **高アンモニア血症**（**頻度不明**[注3]）：意識障害を伴う高アンモニア血症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し、適切な処置を行うこと。

15) **急性膵炎**（**頻度不明**[注3]）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

16) **劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、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）、溶血性貧血**（いずれも**頻度不明**[注3]）：フルオロウラシルの類似化合物（テガフール等）で劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、ネフローゼ症候群、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）、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、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し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

下記のような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減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

	5％以上	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明[注3]
消化器[注4]	食欲不振、悪心・嘔吐	味覚異常、腹痛、心窩部痛、口渇、便秘、歯肉炎、口唇炎・口角炎[注2]、舌炎[注2]、腹部膨満感[注2]	下血[注2]	胸やけ
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン上昇	Al-P上昇、LDH上昇		
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿[注2]		クレアチニンクリアランス低下
精神神経系		しびれ、めまい[注2]、末梢神経障害[注2]		
皮膚	色素沈着、脱毛	落屑、紅斑、表皮剥離、角化、そう痒感[注2]、爪の異常[注2]	浮腫[注2]、紅潮[注2]、光線過敏症[注2]、糜爛[注2]	水疱
過敏症[注5]		発疹		
循環器		胸痛[注2]	心電図異常（ST上昇、T逆転、不整脈等）[注2]	胸内苦悶
眼		流涙、眼充血、眼脂	結膜炎[注2]	
その他	発熱、低蛋白血症、低アルブミン血症	倦怠感、糖尿、頭重感、呼吸困難、顔面浮腫、手指の腫脹、鼻出血、筋肉痛、電解質異常（低ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低クロール血症、高クロール血症、低カルシウム血症）、頭痛[注2]、白血球増多[注2]、CRP上昇[注2]、好酸球増多[注2]		耐糖能異常

注1：日本癌治療学会「副作用の記載様式」1986年
注2：使用成績調査より頻度を算出
注3：承認時臨床試験もしくは使用成績調査で発現していないため頻度不明。
注4：潰瘍又は出血等が疑われる場合には投与を中止すること。
注5：投与を中止すること。

5.高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、特に骨髄抑制、消化器障害（激しい下痢、重篤な口内炎等）、皮膚障害、精神神経系の副作用があらわれやすいので、用量並びに投与間隔に留意するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[フルオロウラシルの動物実験（ラット、マウス）で多指症、口蓋裂等の催奇形作用が報告されている。]

(2)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8.適用上の注意

(1)投与経路

本剤は点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内に投与しないこと。

(2)投与時

本剤の静脈内投与により、血管痛、血栓性静脈炎を起こすおそれがあるので、注射部位、注射方法等に十分注意すること。

(3)調製方法

本剤は防腐剤を含有していないので、調製にあたっては細菌汚染に十分注意し、調製後は24時間以内に使用すること。

9.その他の注意

(1)フルオロウラシル系薬剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

(2)フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

(3)葉酸の投与により、ビタミンB_{12}欠乏による巨赤芽球性貧血（悪性貧血等）が隠蔽されるとの報告がある。

【薬物動態】

1.血中濃度[2)]

健康成人にレボホリナート125 mg/m²を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度は点滴開始2時間後にみられ、その値は7.5 μg/mLである。また、半減期は0.67時間である。

癌患者にレボホリナート125、250 mg/m²を2時間点滴静脈内投与した時のレボホリナートの最高血漿中濃度はそれぞれ点滴開始2時間後にみられ、その値は9.7、25.9 μg/mLである。また、半減期は0.92、1.17時間である。

2.代謝[2,3)]

健康成人及び癌患者にレボホリナートを静脈内投与後の血漿中には、代謝物として*S*-methyl tetrahydrofolate（*S*-5-CH_3-THF）が検出されている。*S*-5-CH_3-THFのC_{max}及びAUCは、2時間点滴静脈内投与及び静脈内投与の両投与でレボホリナートの投与量に依存して増加する。

3.排泄[2)]

健康成人にレボホリナート125 mg/m²を2時間点滴静脈内投与した時、レボホリナートあるいは*S*-5-CH_3-THFとして尿中に排泄され、それぞれの累積尿中排泄率は投与24時間後で投与量の46.4%、31.8%である。

【臨床成績】

1.胃癌及び結腸・直腸癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル療法

国内で実施されたレボホリナート・フルオロウラシル療法の臨床試験成績の概要は以下のとおりである。

疾患名	奏効率（有効以上例/適格例）
胃癌	29.8%（50/168）
結腸・直腸癌	30.2%（54/179）

2.治癒切除不能な膵癌に対するレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験[15)]におけるFOLFIRINOX法群（1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85 mg/m²、ホリナート400 mg/m²[注1)]、イリノテカン塩酸塩水和物180 mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400 mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2400mg/m²を46時間かけて持続静注）とゲムシタビン塩酸塩（GEM）単独投与群（GEM1000 mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す）の中間解析時の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG[注2)] Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数（1,500/mm³以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限の1.5倍以下）等が設定された。

疾患名	投与群	例数（ITT）	生存期間（主要評価項目）	
			中央値（月）	ハザード比 P値[注3)]
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

注1：ホリナート400 mg/m²は本剤200 mg/m²に相当する。
注2：Eastern Cooperative Oncology Group
注3：log-rank検定

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法（1サイクルを2週間として第1日目にオキサリプラチン85 mg/m²、本剤200 mg/m²、イリノテカン塩酸塩水和物180 mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400 mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2400 mg/m²を46時間かけて持続静注）の成績は次表のとおりであった。対象患者はECOG[注1)] Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）について、いずれかをホモ接合体（*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*）又はいずれもヘテロ接合体（*UGT1A1*6/*28*）としてもつ患者は除外された。また、1サイクル目の投与可能条件として、好中球数（2,000/mm³以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限以下）等が設定された。

疾患名	奏効率（有効例/適格例）
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	38.9%（14/36）

注1：Eastern Cooperative Oncology Group

【薬効薬理】

1.抗腫瘍効果増強作用

(1)*in vitro*試験[6)]

ヒト結腸・直腸癌細胞（COLO201）、ヒト胃癌細胞（TMK-1, KATOⅢ, MKN28）に対し20 μM濃度のレボホリナートを用いた*in vitro*試験で、フルオロウラシルの抗腫瘍効果増強作用が認められている。

(2)*in vivo*試験[7,8)]

ヒト大腸癌Co-4細胞及びヒト胃癌H-111細胞を移植したヌードマウスに対し、レボホリナート（200 mg/kg）とフルオロウラシル（90 mg/kg）の併用で腫瘍細胞増殖抑制効果を示す。

2.作用機序

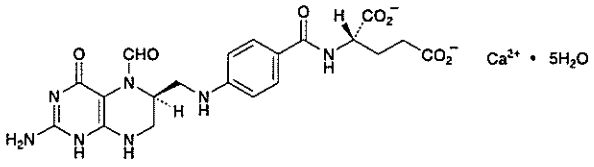
レボホリナートは、Biochemical Modulationによりフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。フルオロウラシルは活性代謝物であるフルオロデオキシウリジン一リン酸（FdUMP）が、チミジル酸合成酵素（thymidylate synthase：TS）と結合し、TS活性を阻害することにより、チミジル酸合成を抑制しDNA合成を阻害する。レボホリナートは細胞内で還元され、5,10メチレンテトラヒドロ葉酸（5,10-CH_2-THF）となる。この5,10-CH_2-THFはFdUMP、TSと強固な三元複合体（ternary complex）を形成し、TSの解離を遅延させることにより、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボホリナートカルシウム水和物（Calcium Levofolinate Hydrate）

化学名：Monocalcium *N*-[4-({[(6*S*)-2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-6-yl]methyl}amino)benzoyl]-L-glutamate pentahydrate

構造式：



分子式：$C_{20}H_{21}CaN_7O_7 \cdot 5H_2O$

分子量：601.58

旋光度：$[\alpha]_D^{20}$：-10～-15°

（脱水及び脱溶媒物に換算したもの0.25 g、pH8.1の0.2 mol/Lトリス緩衝液、25 mL、100 mm）。

性　状：本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

本品は水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

【包　装】

アイソボリン点滴静注用25 mg　：10バイアル

アイソボリン点滴静注用100 mg：5バイアル

【主要文献】

1)社内資料：副作用集計　[L70010000049]

2)川田　和仁ほか：薬理と治療 22(9)：3889, 1994　[L70010000129]

3)佐々木　常雄ほか：癌と化学療法 20(4)：485, 1993　[L70010000073]

4)Conroy, T. et al. : N Engl J Med. 364(19) : 1817, 2011 [L20110524044]
5)社内資料：膵癌FOLFIRINOX法に関する資料 [L20131121004]
6)Sugimoto Y. et al. : Cancer Chemother Pharmacol 30 : 417, 1992 [L70010000012]
7)Kase S. et al. : Surg Today 23(7) : 615, 1993 [L70010000045]
8)加瀬　卓ほか：日本外科学会雑誌 94(6) : 659, 1993 [L70010000118]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標
003
PAA12268

※※2020年4月改訂(第21版)
※2019年12月改訂

貯法	室温保存
使用期限	容器及び外装に記載

抗悪性腫瘍剤

劇薬・処方箋医薬品*

カンプト®点滴静注40mg
カンプト®点滴静注100mg

CAMPTO® 40mg for I.V. infusion
CAMPTO® 100mg for I.V. infusion

イリノテカン塩酸塩水和物点滴静注

日本標準商品分類番号
87424

	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
承認番号	22000AMX01082	22000AMX01084
薬価収載	2008年6月	
販売開始	2008年6月	
再審査結果	2007年6月	
効能追加	2013年12月	
国際誕生	1994年1月	

*注意－医師等の処方箋により使用すること

〔警　　告〕

1．本剤使用にあたっては、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を開始すること。
2．本剤の臨床試験において、骨髄機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。
(1) 骨髄機能抑制のある患者
(2) 感染症を合併している患者
(3) 下痢(水様便)のある患者
(4) 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
(5) 間質性肺炎又は肺線維症の患者
(6) 多量の腹水、胸水のある患者
(7) 黄疸のある患者
(8) アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
(9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3．本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。
4．投与に際しては、骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
5．骨髄機能抑制による致命的な副作用の発現を回避するために、特に以下の事項に十分注意すること。
(1) 投与予定日(投与前24時間以内)に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認してから、本剤投与の適否を慎重に判断すること。
(2) 投与予定日の白血球数が3,000/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³未満)の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。
(3) 投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³以上)であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。

なお、本剤使用にあたっては、添付文書を熟読のこと。

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

(1) 骨髄機能抑制のある患者
[骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。]
(2) 感染症を合併している患者
[感染症が増悪し、致命的となることがある。]
(3) 下痢(水様便)のある患者
[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。]
(4) 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
[腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
(5) 間質性肺炎又は肺線維症の患者
[症状が増悪し、致命的となることがある。]
(6) 多量の腹水、胸水のある患者
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
(7) 黄疸のある患者
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
(8) アタザナビル硫酸塩を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
(9) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

※※〔組成・性状〕

販売名	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
成分・含量 1バイアル中	日局イリノテカン塩酸塩水和物40mg/2mL	日局イリノテカン塩酸塩水和物100mg/5mL
添加物 1バイアル中	D-ソルビトール90mg、乳酸、pH調節剤(水酸化ナトリウム)	D-ソルビトール225mg、乳酸、pH調節剤(水酸化ナトリウム)
pH	3.0～4.0	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	1.0～1.3	
外　観	微黄色澄明の液	

〔効能・効果〕

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、
子宮頸癌、卵巣癌、
胃癌(手術不能又は再発)、結腸・直腸癌(手術不能又は再発)、
乳癌(手術不能又は再発)、
有棘細胞癌、
悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)、
小児悪性固形腫瘍、
治癒切除不能な膵癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

(1) 治癒切除不能な膵癌の場合、患者の病期、全身状態、UGT1A1注)遺伝子多型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
注)本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。
(2) 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。

〔用法・用量〕

1．小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌(手術不能又は再発)及び有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌(手術不能又は再発)はA法又はB法を使用する。また、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)はC法を、小児悪性固形腫瘍はD法を、治癒切除不能な膵癌はE法を使用する。

A法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m²を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

C法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、40mg/m²を3日間連日点滴静注する。これを1週毎に2～3回繰り返し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、A～C法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

D法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、20mg/m²を5日間連日点滴静注する。これを1週毎に2回繰り返し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

E法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、180mg/m²を点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、D法及びE法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

2．A法、B法及びE法では、本剤投与時、投与量に応じて500mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90分以上かけて点滴静注する。

C法では、本剤投与時、投与量に応じて250mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。

D法では、本剤投与時、投与量に応じて100mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

オキサリプラチン、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法(FOLFIRINOX法)を行う場合には、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。

2クール目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。)

種　類	程　度
好中球数	1,500/mm³以上
血小板数	75,000/mm³以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する(「減量時の投与量」を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降のフルオロウラシル急速静脈内投与を中止する。

副作用[注1]	程　度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)500/mm³未満が7日以上持続 3)感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm³未満 4)発熱性好中球減少症	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、本剤と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
下痢	発熱(38℃以上)を伴う	
	グレード3[注2]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)50,000/mm³未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルが本剤より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまで本剤を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下	本剤を120mg/m²に減量する。
	3.0mg/dL超	本剤を90mg/m²に減量する。
粘膜炎	グレード3[注2]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
手足症候群		

注1)複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注2)CTCAE version 4.0。

減量時の投与量(オキサリプラチン85mg/m²、本剤180mg/m²、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m²で投与を開始した場合)

投与レベル	オキサリプラチン	本剤	フルオロウラシル持続静注
−1	65mg/m²	150mg/m²	1,800mg/m²
−2	50mg/m²	120mg/m²	1,200mg/m²
−3	中止	中止	中止

〔使用上の注意〕

1．慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) **肝障害のある患者**

[肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。]

(2) **腎障害のある患者**

[腎障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。]

(3) **糖尿病の患者(十分な管理を行いながら投与すること)**

[高度な下痢の持続により脱水、電解質異常を起こして糖尿病が増悪し、致命的となるおそれがある。]

(4) **全身衰弱が著しい患者**

[副作用が強く発現するおそれがある。]

(5) **遺伝性果糖不耐症の患者**

[本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。]

(6) **高齢者(「高齢者への投与」の項参照)**

(7) **小児(「小児等への投与」の項参照)**

2．重要な基本的注意

(1) 本剤は**点滴静注**により使用すること。

(2) **重篤な過敏反応**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状(呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

(3) **骨髄機能抑制、高度な下痢等**の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、**頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。

① **骨髄機能抑制**

本剤の投与にあたっては、白血球の変動に十分留意し、投与予定日の白血球数が3,000/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³未満)の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³以上)であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。また、白血球数が異常な高値を示す患者及びCRPが異常値を示すなど感染症が疑われる患者では、投与後に白血球の急激な減少が起こることがある。このような場合には、投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上(膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³以上)であっても、骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。

白血球減少(好中球減少)を認めた場合には、観察を十分に行い、減少の程度に応じてG-CSF等の白血球増多剤の投与、発熱を伴う場合には適切な抗生剤の投与、その他必要に応じて適切な感染症対策を行うこと。

② **下　痢**

本剤の投与により排便回数の増加、水様便又は腹痛を伴うような場合は、継続投与により下痢が強く発現することがある。また、腹痛を有する患者に本剤を投与した場合、高度な下痢があらわれることがある。したがって、このような場合には症状の回復を待って投与を行うこと。

下痢が発現した場合には、以下の事項に留意すること。

○高度な下痢の持続により、脱水及び電解質異常等をきたし、特に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、致命的な経過をたどることがあるので、次のような処置を行うこと。

・ロペラミド塩酸塩等の止瀉剤の投与を行うこと(ただし、腸管麻痺を引き起こすことがあるので、ロペラミド塩酸塩等の予防的投与や、漫然とした投与は行わないこと)。

・脱水を認めた場合には、輸液、電解質補充を行うこと。

・重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、適切な抗生剤の投与を考慮すること。

○高度な下痢や嘔吐に伴いショック(**循環不全**)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

なお、本剤による下痢に関しては、以下の２つの機序が考えられている。

早発型：本剤投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により緩和することがある。

遅発型：本剤投与後24時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物(SN-38)による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。

(4) **重症感染症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、出血傾向、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、腸炎及び間質性肺炎**の発現又は増悪に十分注意すること。

(5) 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度にあらわれるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

(6) 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分注意すること。

(7) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

(8) Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髄機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高いため、十分注意すること。

(9) 本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素(UDP-glucuronosyltransferase、UGT)の２つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*)又はいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1*6/*28*)としてもつ患者では、UGT1A1のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、重篤な副作用(特に好中球減少)発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること(「薬物動態」、「臨床成績」の項参照)[1)~3)]。

(10) 小児悪性固形腫瘍に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：イリノテカン塩酸塩水和物(小児悪性固形腫瘍)」等)を熟読すること。

3．相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩(レイアタッツ)	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、本剤の代謝が遅延することが考えられる。

(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
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。
末梢性筋弛緩剤	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤は、動物実験で筋収縮増強作用が認められている。
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤(ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール等) マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン、クラリスロマイシン等) リトナビル ジルチアゼム塩酸塩 ニフェジピン モザバプタン塩酸塩等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の全身曝露量が増加することが考えられる。
CYP3A4誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール 等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort;セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。 本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分減少し、SN-38の全身曝露量が減少することが考えられる。
ソラフェニブトシル酸塩	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。 UGT1A1阻害作用のあるソラフェニブトシル酸塩との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が上昇する可能性がある。
ラパチニブトシル酸塩水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCが約40%増加したとの報告がある。
レゴラフェニブ水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。 UGT1A1阻害作用のあるレゴラフェニブ水和物との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCがそれぞれ28%及び44%増加し、Cmaxがそれぞれ22%増加及び９%減少したとの報告がある。

4．副作用

副作用発生状況の概要

【承認時までの臨床試験】

(単独投与)

単独投与による臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例1,245例中55例(4.4%)に、適格例1,150例中45例(3.9%)に認められた。本剤単独投与による安全性評価症例1,134例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

(FOLFIRINOX法)

膵癌に対するFOLFIRINOX法(１クールを２週間として第１日目にオキサリプラチン85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、本剤180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)による第Ⅱ相臨床試験における安全性評価症例36例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

【非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験】

非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験における本剤投与例（シスプラチンと本剤併用療法群234例：1クールを4週間としてシスプラチン80mg/m²を第1日に、本剤60mg/m²を第1、8、15日に投与、本剤単独療法群130例：1クールを4週間として本剤100mg/m²を第1、8、15日に投与）において、本治療との因果関係が否定できない死亡例が、全投与症例364例中3例（0.8%：シスプラチンと本剤併用療法群2例、本剤単独療法群1例）に認められた。シスプラチンと本剤併用療法群及び本剤単独療法群における安全性評価症例351例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

【市販後の全症例調査】

再審査期間中（平成6年4月～平成12年1月）に、本剤との因果関係が否定できない死亡例が、本剤投与例16,549例中188例（1.1%）に認められた。市販後に行われた副作用発生状況調査（平成6年4月～平成7年3月）、使用成績調査（平成7年4月～平成12年1月）などの全症例調査における調査終了症例15,385例中、認められた主な副作用は次表のとおりであった。

種類	主な副作用の発現頻度					
	承認時までの臨床試験（単独投与）（1,134例対象）	承認時までの臨床試験（FOLFIRINOX法）（36例対象）	第Ⅲ相臨床試験			市販後の全症例調査注）（15,385例対象）
			単独投与（127例対象）	併用療法（224例対象）	合計（351例対象）	
血液						
白血球減少	78.9%（33.5%）	91.7%（44.4%）	70.9%（11.0%）	90.6%（39.3%）	83.5%（29.1%）	73.1%（34.5%）
ヘモグロビン減少	54.8%	86.1%	66.9%	90.6%	82.1%	57.3%
血小板減少	15.3%	88.9%	2.4%	19.6%	13.4%	28.0%
発熱性好中球減少症	0%	22.2%	0%	0%	0%	0%
消化器						
下痢（高度なもの）	61.9%（20.4%）	83.3%（8.3%）	60.6%（15.0%）	72.3%（12.5%）	68.1%（13.4%）	43.0%（10.2%）
悪心・嘔吐	74.1%	88.9%	71.7%	91.5%	84.3%	52.5%
食欲不振	75.4%	86.1%	82.7%	94.6%	90.3%	48.1%
腹痛	23.2%	16.7%	25.2%	36.2%	32.2%	12.2%
腸管麻痺（腸閉塞）	2.3%（0.8%）	0%（0%）	17.3%（1.6%）	16.1%（1.3%）	16.5%（1.4%）	1.6%（0.4%）
腸管穿孔	0%	0%	0%	0%	0%	0.03%
消化管出血	0.3%	0%	0%	0%	0%	0.1%
大腸炎	0%	0%	0%	0%	0%	0.1%
小腸炎	0%	0%	0%	0%	0%	0.04%
腸炎（部位不明）	0%	5.6%	0%	0%	0%	0.1%
肝臓						
肝機能障害	0%	0%	0%	0%	0%	1.2%
黄疸	0.1%	0%	0%	0%	0%	0.06%
腎臓						
急性腎障害	0%	0%	0%	0%	0%	0.05%
呼吸器						
間質性肺炎	1.3%	2.8%	2.4%	0.4%	1.1%	0.9%
循環器						
心筋梗塞	0%	0%	0%	0%	0%	0.01%
狭心症発作	0%	0%	0%	0%	0%	0.02%
心室性期外収縮	0.4%	0%	0%	0%	0%	0.04%

注）副作用発生状況調査1,040例、使用成績調査13,935例、非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験351例、子宮頸癌・卵巣癌に対する併用第Ⅱ相臨床試験56例、非ホジキンリンパ腫に対する併用第Ⅰ相臨床試験3例の集計

なお、以下の(1)、(2)に示す副作用発現頻度は、承認時までの臨床試験（1,170例）及び市販後の全症例調査（平成6年4月～平成12年1月：15,385例）に基づき算出した。副作用自発報告（平成12年1月～）にて報告された副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

① 骨髄機能抑制

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（73.5%）、好中球減少（60.3%）、血小板減少（27.4%）、貧血（57.2%）、発熱性好中球減少症（0.05%）等があらわれるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

また、高度な骨髄機能抑制の持続により、次のような疾患を併発し、死亡した例も報告されているので、頻回に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

・重症感染症（敗血症、肺炎等）

重篤な白血球・好中球減少に伴い、敗血症（頻度不明）、肺炎（頻度不明）等の重症感染症があらわれることがある。

・播種性血管内凝固症候群（DIC）

重篤な感染症、血小板減少に伴い、播種性血管内凝固症候群（頻度不明）があらわれることがある。

② 高度な下痢、腸炎

下痢（44.4%）、大腸炎（0.1%）、小腸炎（0.04%）、腸炎（部位不明：0.1%）があらわれるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。なお、高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショック（循環不全：頻度不明）を併発し、死亡した例も報告されているので、十分に注意すること。

③ 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞

腸管穿孔（0.02%）、消化管出血（下血、血便を含む：0.1%）、腸管麻痺（1.7%）、腸閉塞（0.4%）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。なお、腸管麻痺・腸閉塞に引き続き腸管穿孔を併発し、死亡した例が報告されている。これらの症例の中には、腸管蠕動を抑制する薬剤（ロペラミド塩酸塩、モルヒネ硫酸塩水和物等）の併用例があるので、腸管蠕動を抑制する薬剤を併用する場合には、特に注意すること。

④ 間質性肺炎

間質性肺炎（0.9%）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

⑤ ショック、アナフィラキシー

ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

⑥ 肝機能障害、黄疸

肝機能障害（1.1%）、黄疸（0.06%）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

⑦ 急性腎障害

急性腎障害（0.05%）があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

⑧ 血栓塞栓症

肺塞栓症（頻度不明）、静脈血栓症（頻度不明）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。

⑨ 脳梗塞

脳梗塞（頻度不明）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。

⑩ 心筋梗塞、狭心症発作

心筋梗塞（0.01%）、狭心症発作（0.02%）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 心室性期外収縮

心室性期外収縮（0.05%）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。

(2) その他の副作用

次表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、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類	副作用発現頻度			
	50%以上	5~50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	腹痛	食道炎、吐血、腸管運動亢進、しゃっくり、腹部膨満感、口内炎、口唇炎、痔核、胃腸音異常	胃潰瘍、胃・腹部不快感、胃炎、消化不良、便秘
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇	
腎臓			腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)、クレアチニンクリアランス低下、電解質異常、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常	乏尿
呼吸器			呼吸困難、PaO_2低下、気管支炎、上気道炎、咽頭炎、鼻炎、発声障害、咽頭知覚不全、口腔咽頭不快感	咽頭痛、咳嗽
過敏症			発疹、瘙痒感	蕁麻疹
皮膚		脱毛	色素沈着、浮腫、発赤、紅斑、手足症候群、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥	帯状疱疹、粘膜炎
精神神経系			しびれ等の末梢神経障害、頭痛、めまい、精神症状、意識障害、傾眠、興奮・不安感、不穏	痙攣、耳鳴、味覚異常、うつ病、目のかすみ、不眠、振戦、構語障害
循環器			頻脈、心電図異常、血圧低下、動悸	不整脈、徐脈、心房細動、高血圧
その他			倦怠感、発熱、熱感、発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、腹水、鼻汁、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少、カルシウム異常、尿酸異常、尿ウロビリノーゲン異常、糖尿	脱水、コリン作動性症候群、悪寒、胸部不快感、胸痛、関節痛、筋痛、鼻出血、脱力感、無力症、疲労、体重増加、体重減少、LDH低下、白血球増加、血小板増加、白血球分画の変動、CRP上昇、注射部位反応(発赤、疼痛等)、血管炎、流涙

5．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、排泄が遅れることから、骨髄機能抑制、下痢等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔に留意すること。

※6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。〔動物実験(ラット・ウサギ)で催奇形性作用、胚・胎児死亡が報告されている。〕

(2) パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。〔ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。〕

(3) 授乳中の女性には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。〕

7．小児等への投与

(1) 小児悪性固形腫瘍

幼児又は小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

(2) 小児悪性固形腫瘍以外

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

8．適用上の注意

(1) 調製時

本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

(2) 投与経路

必ず点滴静脈内投与とし、皮下、筋肉内には投与しないこと。

(3) 投与時

① 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

② 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

③ 本剤は光に不安定なので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間におよぶ場合には遮光して投与すること。

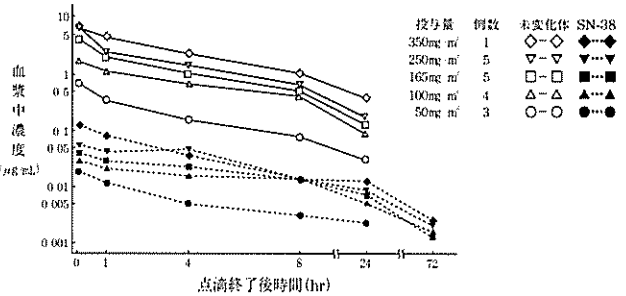
9．その他の注意

欧州における進行性小細胞肺癌を対象とした無作為化第Ⅲ相臨床試験において、本剤とシスプラチン併用投与群(本剤80mg/m²を第1、8日目、シスプラチン80mg/m²を第1日目に投与し3週毎に繰り返す)での治療関連死が39例中4例に認められ、臨床試験が中断された。その後、本剤の投与量を65mg/m²に減量し、臨床試験は再開され、試験は終了となった。なお、本剤減量後の治療関連死は202例中7例であった[4]。

〔薬物動態〕

1．血中濃度[5]

各種悪性腫瘍患者に、本剤50~350mg/m²を単回点滴静脈内投与したときの血漿中の未変化体と活性代謝物(SN-38)の濃度を測定した。未変化体は血漿中からの減衰速度が速く、$t_{1/2}$が3.7~5.8時間であったが、SN-38の$t_{1/2}$は11.4~18.5時間であり、未変化体と比べて持続的な濃度推移を示した。未変化体及びSN-38は投与後72時間程度でほぼ完全に血中から消失した。



イリノテカン塩酸塩水和物投与後の血漿中濃度推移

各種悪性腫瘍患者におけるイリノテカン塩酸塩水和物(CPT-11)、SN-38の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/m²)	症例数	Cmax(μg/mL)		$t_{1/2}$(hr)		AUC(μg·hr/mL)	
		CPT-11	SN-38	CPT-11	SN-38	CPT-11	SN-38
50	3	0.7	0.02	5.6	11.4	3.6	0.2
100	4	1.9	0.03	5.8	18.5	14.2	0.6
165	5	4.7	0.05	4.2	12.2	21.5	0.7
250	5	7.6	0.07	4.5	13.9	27.9	0.9
350	1	7.1	0.14	3.7	14.8	44.7	1.1

注)本剤の承認された1回用量は、180mg/m²以下である(「用法・用量」の項参照)。

2．分布[6][7]

参考(動物実験)

ラットに^{14}C標識体を単回静脈内投与した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系、生殖系を除く各組織で血漿中放射能濃度より高く、速やかでかつ良好な組織移行性が認められた。

3．代　謝

ヒトの肝及び各組織において、本剤はカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に直接変換される[8][9]。その他本剤は、CYP3A4により一部は無毒化され、また、一部は間接的にSN-38に変換される[10][11]。

SN-38は、主に肝の代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)の一分子種であるUGT1A1によりグルクロン酸抱合され、SN-38のグルクロン酸抱合体(SN-38G)となり、主に胆汁中に排泄される[12][13]。

UGT1A1には*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*等の遺伝子多型が存在し、*UGT1A1*6*、もしくは*UGT1A1*28*においては、これら遺伝子多型をもたない患者に比べてヘテロ接合体、ホモ接合体としてもつ患者の順にSN-38Gの生成能力が低下し、SN-38の代謝が遅延する[1]~[3]。

日本人における*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*のアレル頻度は13.0～17.7%、8.6～13.0%との報告がある[14]。

各種癌患者(176例)におけるUGT1A1遺伝子多型とAUC比[注1]との関連性は次表のとおりである[3]。

遺伝子多型	AUC比[注]	
	例数	中央値(四分位範囲)
*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をともにもたない	85	5.55 (4.13－7.26)
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62 (2.74－5.18)
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をホモ接合体としてもつ、もしくは*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	16	2.07 (1.45－3.62)

注)SN-38GのAUCをSN-38のAUCで除した値

参考(動物実験)

ラットにおいてSN-38Gは、腸内細菌がもつβ-グルクロニダーゼによりSN-38に脱抱合される[15][16]。

4．排　泄

各種悪性腫瘍患者に、本剤165mg/m²又は250mg/m²を単回点滴静脈内投与したときの24時間までの尿中排泄率は、未変化体が16.3～21.1%、SN-38が0.11～0.15%であった。

〔臨床成績〕

【承認時までの臨床試験】

(単独投与)

国内で実施された本剤単独投与による後期第Ⅱ相臨床試験成績は、次表のとおりであった。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
小細胞肺癌[17]	37.1 (13／35)	31.7 (13／41)
非小細胞肺癌[17]	24.7 (23／93)	21.1 (23／109)
子宮頸癌[18]	23.6 (13／55)	19.7 (13／66)
卵巣癌[18]	23.6 (13／55)	19.1 (13／68)
胃　癌[19]	23.3 (14／60)	18.4 (14／76)
結腸・直腸癌[20]	32.1 (17／53)	27.0 (17／63)
乳　癌[21]	23.1 (15／65)	20.0 (15／75)
有棘細胞癌[22]	39.4 (13／33)	31.7 (13／41)
悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)[23]	41.9 (26／62)	37.7 (26／69)

(FOLFIRINOX法)

欧州で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法群(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、ホリナート400mg/m²、本剤180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)とゲムシタビン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM 1,000mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す)の中間解析時の成績は次表のとおりであった[24][25]。対象患者はECOG[注1] Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の1.5倍以下)等が設定された。

疾患名	投与群	例数(ITT)	生存期間(主要評価項目)	
			中央値(月)	ハザード比 P値[注2]
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

注1)Eastern Cooperative Oncology Group。
注2)log-rank検定。

国内で実施された、化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験におけるFOLFIRINOX法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、本剤180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注)の成績は次表のとおりであった[26]。対象患者はECOG Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*)又はいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1*6/*28*)としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm³以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

疾患名	奏効率(有効例／適格例)
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	38.9% (14/36)

【非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験】

独立した2つのグループ(Aグループ[27]及びBグループ[28])において非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験を国内で実施した。Aグループ及びBグループにおけるシスプラチンと本剤併用療法群(1クールを4週間としてシスプラチン80mg/m²を第1日に、本剤60mg/m²を第1、8、15日に投与)、シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群(1クールを4週間としてシスプラチン80mg/m²を第1日に、ビンデシン硫酸塩3mg/m²を第1、8、15日に投与)及び本剤単独療法群(1クールを4週間として本剤100mg/m²を第1、8、15日に投与)の成績は、次表のとおりであった。

腫瘍縮小効果

グループ	投与群	奏効率%(CR+PR／評価対象例)
A	シスプラチンと本剤併用療法群	43.7% (55／126例)
	シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群	31.7% (38／120例)
	本剤単独療法群	20.5% (26／127例)
B	シスプラチンと本剤併用療法群	28.6% (28／ 98例)
	シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群	21.8% (22／101例)

生存期間及び生存率

グループ	投与群	例数	MST(週)	生存率(%)		
				年数	点推定	95%CI
A	シスプラチンと本剤併用療法群	129	50.0	1年	46.5	37.8－55.2
				2年	19.4	12.5－26.3
	シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群	122	45.6	1年	38.3	29.6－47.0
				2年	18.7	11.7－25.8
	本剤単独療法群	129	46.0	1年	41.8	33.2－50.4
				2年	21.9	14.6－29.3
B	シスプラチンと本剤併用療法群	100	44.7	1年	42.5	32.8－52.3
				2年	14.2	7.3－21.1
	シスプラチンとビンデシン硫酸塩併用療法群	103	49.6	1年	47.6	37.9－57.2
				2年	17.5	10.1－24.8

MST：生存期間中央値　CI：信頼区間

【UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率】[3)]

国内において本剤単独投与(55例)の各種癌患者について、UGT1A1遺伝子多型と副作用との関連性について検討した。本剤は、100mg/m²を1週間間隔又は150mg/m²を2週間間隔で投与した。

グレード3以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。

遺伝子多型	グレード3以上の好中球減少発現率(例数)	グレード3の下痢発現率(例数)
*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をともにもたない	14.3% (3/21)	14.3% (3/21)
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	24.1% (7/29)	6.9% (2/29)
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をホモ接合体としてもつ、もしくは*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	80.0% (4/5)	20.0% (1/5)

〔薬効薬理〕

イリノテカン塩酸塩水和物は、1983年に抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された抗悪性腫瘍剤である[29)]。

本剤は生体内でカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に加水分解されるプロドラッグである[30)]。

1．抗腫瘍作用[31)~33)]

移植腫瘍に対して広い抗腫瘍スペクトラムを有する。マウスS180肉腫、Meth A線維肉腫、Lewis肺癌、L1210及びP388白血病、ラットWalker 256癌肉腫ならびにヌードマウス可移植性ヒト腫瘍MX-1(乳癌)、Co-4(大腸癌)、St-15(胃癌)、QG-56(肺癌)等に強い抗腫瘍効果を示す。また、*in vitro*試験においてヒト膵癌由来BxPC-3、PANC-1、SPA及びSUIT-2細胞株の増殖を抑制した。

2．作用機序[30)]

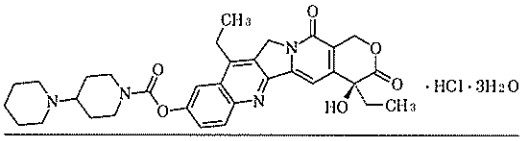
I型DNAトポイソメラーゼを阻害することによって、DNA合成を阻害する。殺細胞効果は細胞周期のS期に特異的であり、制限付時間依存性に効果を示す薬剤である。

※※〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：イリノテカン塩酸塩水和物
(Irinotecan Hydrochloride Hydrate)(JAN)

化学名：(4*S*)-4, 11-Diethyl-4-hydroxy-3, 14-dioxo-3, 4, 12, 14-tetrahydro-1*H*-pyrano[3', 4': 6, 7]indolizino[1, 2-*b*]quinolin-9-yl[1, 4'-bipiperidine]-1'-carboxylate monohydrochloride trihydrate

構造式：



分子式：$C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

分子量：677.18

性　状：本品は微黄色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品はメタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。
本品は光によって徐々に黄褐色となり、分解する。
融点：約255℃(分解)。
本品は結晶多形が認められる。

〔取扱い上の注意〕

1．薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

2．凍結しないように注意すること。

〔包　　装〕

カンプト点滴静注40mg　2mL　1バイアル
カンプト点滴静注100mg　5mL　1バイアル

〔主要文献〕

1) Ando Y, et al：*Cancer Res* **60**：6921-6926, 2000.
2) Innocenti F, et al：*J Clin Oncol* **22**：1382-1388, 2004.
3) Minami H, et al：*Pharmacogenet Genomics* **17**：497-504, 2007.
4) Zatloukal P, et al：*Ann Oncol* **21**：1810-1816, 2010.
5) 田口鐵男 他：癌と化学療法 **17**：115-120, 1990.
6) 伯水英夫 他：薬物動態 **6**：73-95, 1991.
7) 伯水英夫 他：薬物動態 **6**：105-125, 1991.
8) 河野　彬 他：癌と化学療法 **18**：2175-2178, 1991.
9) 川戸康義 他：薬物動態 **6**：899-907, 1991.
10) Dodds H M, et al：*J Pharmacol Exp Ther* **286**：578-583, 1998.
11) Haaz M-C, et al：*Cancer Res* **58**：468-472, 1998.
12) Rivory L P, et al：*Cancer Chem Pharm* **36**：176-179, 1995.
13) Haaz M-C, et al：*Pharmacol Toxicol* **80**：91-96, 1997.
14) Saito Y, et al：*Curr Pharmacogenomics* **5**：49-78, 2007.
15) Kaneda N, et al：*Cancer Res* **50**：1721-1725, 1990.
16) Atsumi R, et al：*Xenobiotica* **21**：1159-1169, 1991.
17) 根来俊一 他：癌と化学療法 **18**：1013-1019, 1991.
18) 竹内正七 他：癌と化学療法 **18**：1681-1689, 1991.
19) 二ッ木浩一 他：癌と化学療法 **21**：1033-1038, 1994.
20) Shimada Y, et al：*J Clin Oncol* **11**：909-913, 1993.
21) 田口鐵男 他：癌と化学療法 **21**：1017-1024, 1994.
22) 池田重雄 他：*Skin Cancer* **8**：503-513, 1993.
23) 太田和雄 他：癌と化学療法 **21**：1047-1055, 1994.
24) Conroy T, et al：*N Engl J Med* **364**：1817-1825, 2011.
25) 膵癌FOLFIRINOX法に関する資料（社内資料）.
26) Okusaka T, et al：*Cancer Sci* **105**：1321-1326, 2014.
27) Negoro S, et al：*Br J Cancer* **88**：335-341, 2003.
28) 非小細胞肺癌に対する第Ⅲ相臨床試験（社内資料）.
29) Sawada S, et al：*Chem Pharm Bull* **39**：1446-1454, 1991.
30) Kawato Y, et al：*Cancer Res* **51**：4187-4191, 1991.
31) 新田和男 他：癌と化学療法 **14**：850-857, 1987.
32) 古田富雄 他：癌と化学療法 **15**：2757-2760, 1988.
33) Kawato Y, et al：*Cancer Chem Pharm* **28**：192-198, 1991.

※※〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社ヤクルト本社　医薬安全性情報部
医薬学術部　くすり相談室
〒105-8660　東京都港区海岸1-10-30
電話：0120-589601
FAX：03-6747-8028

※※製造販売元 株式会社ヤクルト本社
東京都港区海岸1-10-30

933 39 34 V XI 2004 A

2020年1月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

抗悪性腫瘍剤/VEGF[注)]阻害剤
アフリベルセプト　ベータ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

ザルトラップ®点滴静注100mg
ザルトラップ®点滴静注200mg

ZALTRAP® I.V. Infusion

	ザルトラップ点滴静注100mg	ザルトラップ点滴静注200mg
承認番号	22900AMX00524	22900AMX00525
販売開始	2017年5月	2017年5月

D0391906

ZALTRAP®
SANOFI

注）VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor（血管内皮増殖因子）

1. 警告

1.1 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、本剤の投与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。

1.2 本剤の投与により重度の消化管出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血が認められた場合には本剤を再投与しないこと。[9.1.2、9.1.3、11.1.1 参照]

1.3 本剤の投与により消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔が認められた場合には本剤を再投与しないこと。[9.1.1、11.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ザルトラップ点滴静注100mg	ザルトラップ点滴静注200mg
成分		1バイアル中の分量（mg）	
		4 mL	8 mL
有効成分	アフリベルセプト　ベータ（遺伝子組換え）[注1)]	100	200
添加剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物	2.264	4.528
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	0.964	1.928
	クエン酸ナトリウム水和物	5.882	11.764
	精製白糖	800	1600
	ポリソルベート20	4	8
	pH調節剤2成分、等張化剤		

3.2 製剤の性状

販売名	ザルトラップ点滴静注100mg	ザルトラップ点滴静注200mg
性状・剤形	無色～微黄色澄明の液（注射剤）	
pH	6.0～6.4	
浸透圧比[注2)]	1.0～1.7（生理食塩液に対する比）	

注1）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2）生理食塩液又は5%ブドウ糖液で希釈し、0.6～8 mg/mLの濃度になるように調製したとき

4. 効能又は効果

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 本剤の一次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

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、アフリベルセプト　ベータ（遺伝子組換え）として1回4 mg/kg（体重）を60分かけて点滴静注する。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

本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に本剤を休薬・減量・中止すること。

7.1 好中球減少

1,500/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。[8.3、11.1.6 参照]

7.2 血小板減少

75,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。

7.3 高血圧

程度	処置
Grade2の場合	投与を継続し、降圧剤による治療を行う。
Grade3の場合	150/100mmHg（高血圧を合併する場合は収縮期血圧180mmHg）以下に回復するまで休薬し、降圧剤による治療を行う。 ・2週間以内に回復した場合 －1回目：減量せず投与する。 －2回目：2 mg/kgに減量する。 ・2週間を超え4週間以内に回復した場合、2 mg/kgに減量する。 ・4週間以内に回復しない場合及び2 mg/kgに減量しても再発した場合、投与を中止する。
Grade4又は高血圧に伴う臓器障害が認められた場合	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE ver.3.0に準じる。

[8.1、9.1.4、11.1.4 参照]

7.4 尿蛋白

<table>
<tr><th rowspan="2">程度</th><th colspan="4">処置</th></tr>
<tr><th>今回の投与</th><th>今回投与後の尿蛋白量（最高値）</th><th>次回の投与(投与直近値で判断)</th><th>次々回の投与（投与直近値で判断）</th></tr>
<tr><td rowspan="6">1＜UPCR≦2で、血尿が認められない場合</td><td rowspan="6">投与を継続する。</td><td rowspan="3">＜3.5g/日</td><td colspan="2">≦2g/日：投与を継続する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">＞2g/日：休薬する。</td><td>≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td>＞2g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">≧3.5g/日</td><td colspan="2">≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">＞2g/日かつ≦3.5g/日：休薬する。</td><td>≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td>＞2g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">・1＜UPCR≦2で、血尿が認められる場合
・UPCR＞2の場合</td><td rowspan="3">休薬する。</td><td rowspan="3">－</td><td colspan="2">≦2g/日：投与を継続する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">＞2g/日かつ≦3.5g/日：休薬する。</td><td>≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td>＞2g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>2mg/kgに減量しても再発した場合</td><td colspan="4">投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>ネフローゼ症候群
血栓性微小血管症</td><td colspan="4">投与を中止する。</td></tr>
</table>

投与前の尿中蛋白/クレアチニン比（UPCR）に基づき、上の表を参考に対応する。UPCRが1を超える場合、次回は1日尿蛋白量に基づき判断する。

[8.2、11.1.5、11.1.13 参照]

7.5 Infusion reaction

程度	処置
軽度及び中等度	直ちに投与を中断し、回復した場合、投与を再開する。
重度	直ちに投与を中止する。

[11.1.8 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。また、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。[7.3、9.1.4、11.1.4 参照]

8.2 ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を検査すること。[7.4、11.1.5 参照]

8.3 好中球減少症、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行うこと。[7.1、11.1.6 参照]

8.4 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、手術を予定している場合には手術の前に本剤の投与を中断すること。手術後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。[9.1.6、11.1.9 参照]

8.5 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等観察を十分に行うこと。[11.1.13 参照]

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 消化管等腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.3、11.1.2 参照]

9.1.2 消化管出血等の出血が認められている患者

出血が増強されるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.3 出血素因や凝固系異常のある患者

出血があらわれるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.4 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[7.3、8.1、11.1.4 参照]

9.1.5 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等があらわれるおそれがある。

9.1.6 大きな手術の術創が治癒していない患者

創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。[8.4、11.1.9 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。サルを用いた試験で、本剤はAUC比較で臨床曝露量の約1.3倍に相当する用量から雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性が示唆されている[1,2]。[9.5 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投与しないこと。ウサギ胚胎児試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から催奇形性及び胎児毒性が認められている[3]。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。また、非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

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

高齢者では下痢及び脱水の発現について十分に観察を行うこと。海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者では下痢、浮動性めまい、無力症、体重減少及び脱水の発現率が高かった。

10. 相互作用

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
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増強させるおそれがある。

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 出血（31.1%）

消化管出血（6.2%）、血尿（0.7%）、術後出血（頻度不明）、鼻出血（25.7%）、頭蓋内出血（頻度不明）、肺出血（頻度不明）、喀血（0.9%）等があらわれることがあり、死亡に至る例も報告されている。[1.2、9.1.2、9.1.3 参照]

11.1.2 消化管穿孔（頻度不明）

死亡に至る例も報告されている。[1.3、9.1.1 参照]

11.1.3 瘻孔（0.9%）

11.1.4 高血圧（37.4%）、高血圧クリーゼ（頻度不明）

[7.3、8.1、9.1.4 参照]

11.1.5 **ネフローゼ症候群**（0.3%）、**蛋白尿**（11.9%）
［7.4、8.2 参照］
11.1.6 **好中球減少症**（42.6%）、**発熱性好中球減少症**（3.7%）
［7.1、8.3 参照］
11.1.7 **重度の下痢**（17.1%[注]）
11.1.8 Infusion reaction（15.8%）
気管支痙攣、呼吸困難、血管浮腫及びアナフィラキシー等のinfusion reactionがあらわれることがある。［7.5 参照］
11.1.9 **創傷治癒遅延**（頻度不明）
創離開、縫合不全（いずれも頻度不明）等の創傷治癒遅延による合併症があらわれることがあるので、創傷治癒遅延による合併症が認められた場合には創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.4、9.1.6 参照］
11.1.10 **可逆性後白質脳症症候群**（頻度不明）
可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害等）があらわれることがある。
11.1.11 **動脈血栓塞栓症**（2.1%）
一過性脳虚血発作（0.3%）、脳血管発作（0.1%）、狭心症（0.3%）、心臓内血栓（0.1%）、心筋梗塞（0.1%）、動脈塞栓症（0.1%）等があらわれることがある。
11.1.12 **静脈血栓塞栓症**（7.6%）
深部静脈血栓症（2.1%）、肺塞栓症（3.6%）等があらわれることがある。
11.1.13 **血栓性微小血管症**（0.4%）
破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［7.4、8.5 参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液		血小板減少症、白血球減少症	
神経系障害	頭痛		
呼吸器	発声障害	口腔咽頭痛、鼻漏	
消化器	上腹部痛、食欲減退、下痢、口内炎、腹痛	アフタ性口内炎、肛門周囲痛、歯痛、虚血性大腸炎、痔核	
皮膚	手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚色素過剰		
泌尿器		血清クレアチニン上昇	
肝臓		AST上昇、ALT上昇	
心臓		心不全	駆出率低下
感染症		上気道感染、肺炎、カテーテル留置部位感染、歯感染、尿路感染、鼻咽頭炎	
その他	無力症、脱水、体重減少、疲労	顎骨壊死	

注）臨床試験で認められたGrade3以上の副作用の頻度を記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意
調製前にバイアル内を目視検査し、溶液に変色あるいは微粒子が認められた場合は使用しないこと。

14.2 薬剤調製時の注意
14.2.1 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。
14.2.2 必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液で希釈し、0.6～8 mg/mLの濃度になるように調製すること。
14.2.3 DEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含むポリ塩化ビニル（PVC）製あるいはポリオレフィン（ポリエチレン、ポリプロピレン等）製の輸液バッグを使用すること。
14.2.4 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後やむを得ず保存する場合は、2～8℃では24時間、25℃では8時間以内に使用すること。
14.2.5 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。本剤は保存剤を含まない。

14.3 薬剤投与時の注意
14.3.1 本剤は0.2ミクロンのポリエーテルスルホン製フィルターを用いて投与すること。ポリフッ化ビニリデン（PVDF）製又はナイロン製のフィルターは使用しないこと。
14.3.2 他の薬剤との配合試験は実施していないため、他剤との混注はしないこと。

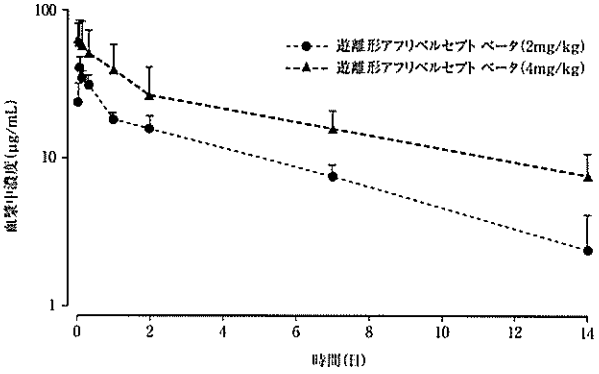
15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
海外臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報
サルを用いた6ヵ月間反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量の約1.3倍に相当する用量から、椎骨（頸椎、胸椎及び腰椎）等の骨軟骨性外骨腫が認められた[1]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
日本人患者にFOLFIRIとの併用で本剤2及び4 mg/kgを点滴静注で単回投与したとき[注3]の遊離形の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[1]。



日本人患者にFOLFIRIとの併用で本剤2及び4 mg/kgを点滴静注で単回投与したとき[注3]の遊離形アフリベルセプト　ベータの血漿中濃度推移（平均値＋SD）

日本人患者にFOLFIRIとの併用で本剤2及び4 mg/kgを点滴静注で単回投与したとき[注3]の遊離形アフリベルセプト　ベータの薬物動態パラメータ

	2 mg/kg（n=3）	4 mg/kg（n=13）
C_{max}（μg/mL）	40.5（18）	69.7（28）
t_{max}[注1]（day）	0.0868 （0.084, 0.0882）	0.0833 （0.0382, 0.170）
$AUC_{(14days)}$（μg・day/mL）	139（17）	251（36）
$t_{1/2}$（day）	4.81（28）	5.54（14）[注2]
V_{ss}（L）	4.38（17）	4.68（20）[注2]
CL（L/day）	0.713（24）	0.655（19）[注2]

幾何平均（CV%）、注1）中央値（最低値、最高値）注2）n=8

16.1.2 反復投与
FOLFIRIとの併用で本剤4 mg/kgを反復投与したとき、遊離形アフリベルセプト　ベータのトラフ濃度は5サイクルで定常状態（18.4μg/mL）に達した。母集団薬物動態解析に基づくと、本剤4 mg/kgを2週に1回反復投与したとき、初回投与時に対する定常状態のAUCの比は1.2と推定された[5]（外国人データ）。

16.3 分布

ラットに^{125}I標識-アフリベルセプト　ベータ1mg/kgを単回静脈内投与したところ、大部分の放射能が循環血中に限定された。組織内放射能は肝臓（11.4%）、腎臓（1.33%）、脾臓（0.42%）、肺（0.34%）、及び心臓（0.19%）の順であり、組織内に著しく蓄積する可能性は低いことが示唆された[6]。

16.5 排泄

腎摘出雌ラット及びシャムオペ雌ラットにアフリベルセプト　ベータ1mg/kgを単回静脈内投与した結果、アフリベルセプト　ベータの腎排泄はわずかであることが示唆された[7]。

注3）本剤の承認された通常1回用量は4mg/kgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

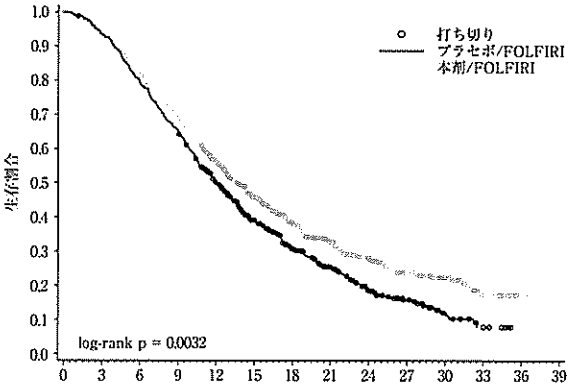
17.1.1 国内第2相臨床試験

オキサリプラチンを含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者62例を対象に、非盲検下でイリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（FOLFIRI[1E]）と本剤4mg/kgを併用投与した。その結果、主要評価項目である標的病変を有する患者集団における奏効率は8.3%（5/60例）[95%信頼区間:1.3-15.3]であった。

安全性評価対象例62例中62例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症48例(77.4%)、食欲減退46例(74.2%)、下痢42例（67.7%）、疲労38例（61.3%）、悪心36例（58.1%）等であった[8]。

17.1.2 海外第3相臨床試験

オキサリプラチンを含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者1,226例を対象に二重盲検比較試験を実施し、FOLFIRI[1E]と本剤4mg/kg又はプラセボを併用投与した。その結果、主要評価項目である全生存期間の中央値は本剤/FOLFIRI群で13.5ヵ月［95%信頼区間：12.5-14.9］、プラセボ/FOLFIRI群で12.1ヵ月［95%信頼区間：11.1-13.1］であり、本剤/FOLFIRI群で全生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比0.817、95.34%信頼区間：0.713-0.937、p値=0.0032、層別ログランク検定）。



海外第3相臨床試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線

安全性評価対象例611例中584例（95.6%）に副作用が認められた。主な副作用は下痢383例（62.7%）、悪心295例（48.3%）、口内炎286例（46.8%）、疲労254例（41.6%）、好中球減少症239例（39.1%）等であった[9,10]。

注）国内第2相臨床試験及び海外第3相臨床試験におけるFOLFIRIの投与方法

イリノテカン塩酸塩水和物を180mg/m^2、フルオロウラシルを400mg/m^2（ボーラス投与）、2400mg/m^2（46時間持続静脈内投与）及びレボホリナートカルシウム200mg/m^{2}又はホリナートカルシウム400mg/m^{2}を2週間間隔で投与した。

なお、イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能又は再発）における国内承認用法・用量は以下のとおり。

B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m^{2}を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜増減する。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アフリベルセプト　ベータは、ヒト血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）1の第2免疫グロブリン（Ig）様C2ドメイン及びヒトVEGFR2の第3Ig様C2ドメインを、ヒトIgG1のFcドメインに融合した組換えタンパク質であり、血管内皮増殖因子（VEGF)-A、VEGF-B及びVEGFファミリーに属する胎盤増殖因子（PlGF）とVEGFRとの結合を阻害することにより、腫瘍における血管新生を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる[11]。

18.2 薬理作用

ヒト結腸・直腸癌由来HT-29、COLO 205及びHCT 116細胞株を皮下移植したマウスにおいて、アフリベルセプト　ベータは腫瘍増殖抑制作用を示した[12]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アフリベルセプト　ベータ（遺伝子組換え）
Aflibercept Beta（Genetical Recombination）

本　　質：アフリベルセプト　ベータは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～104番目はヒト血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）1の第2免疫グロブリン（Ig）様C2ドメイン、105～205番目はヒトVEGFR2の第3Ig様C2ドメイン、また206～432番目はヒトIgG1のFcドメインからなる。アフリベルセプト　ベータは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アフリベルセプト　ベータは、432個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質（分子量：約115,000）である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ザルトラップ点滴静注100mg〉
4mL×1バイアル
〈ザルトラップ点滴静注200mg〉
8mL×1バイアル

23. 主要文献

1）社内資料：サル反復投与毒性試験（2017年3月30日承認、CTD2.6.6.3）
2）社内資料：カニクイザル受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（2017年3月30日承認、CTD2.6.6.6）
3）社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（2017年3月30日承認、CTD2.6.6.6）
4）Yoshino, T., et al.：Invest New Drugs. 2013；31（4）：910-917［ZAL0001］
5）社内資料：母集団薬物動態解析（外国人データ）（2017年3月30日承認、CTD2.7.2.3）
6）社内資料：ラットに静脈内投与後のアフリベルセプト　ベータの分布（2017年3月30日承認、CTD2.6.4.4）
7）社内資料：ラットに静脈内投与後のアフリベルセプト　ベータの腎排泄（2017年3月30日承認、CTD2.6.4.6）
8）社内資料：国内第2相臨床試験（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.2）
9）Van. Cutsem, E., et al.：J. Clin. Oncol. 2012；30（28）：3499-3506［ZAL0002］

10)社内資料：海外第3相試験（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.2）
11)社内資料：非臨床薬効薬理試験（作用機序）（2017年3月30日承認、CTD2.6.2.1）
12)社内資料：非臨床薬効薬理試験（薬理作用）（2017年3月30日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX（03）6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

**2020年 8 月改訂（第 3 版、効能変更、用量変更、用法変更）
*2020年 3 月改訂（第 2 版）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：2～8℃保存、凍結を避けること
有効期間：24箇月

—抗悪性腫瘍剤—
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

承認番号	22800AMX00696000
販売開始	2017年 2 月

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

キイトルーダ®点滴静注100mg

最適使用推進ガイドライン対象品目

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

KEYTRUDA® Injection 100mg

MSD

1. 警告

1.1 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本剤の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。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

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	キイトルーダ®点滴静注100mg
有効成分	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）(注1)
分量／容量(注2)（1バイアル中）	100mg/4mL
添加剤	L-ヒスチジン（1.2mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（6.8mg）、精製白糖（280mg）、ポリソルベート80（0.8mg）

注1）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの凍結保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。

注2）本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は106.25mg/4.25mLである。

3.2 製剤の性状

販売名	キイトルーダ®点滴静注100mg
剤形	注射剤（バイアル）
pH	5.2～5.8
浸透圧比	約0.9（生理食塩液対比）
性状	無色～微黄色で澄明～乳白色の液

4. 効能又は効果

○ 悪性黒色腫
○ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○ 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
○ がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
○ がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
○ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
**○ がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉

5.1 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「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。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.2 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。

**5.3 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、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

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「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。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

5.5 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

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。

5.7 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.8 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

**5.9 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、MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌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

5.10 結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.11 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、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。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5.12 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.13 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.14 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。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

5.15 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。

**5.16 本剤単独投与の延命効果は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPS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。

5.17「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。

**〈がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌〉

**5.18 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。

**5.19 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

**5.20 PD-L1発現率（CPS）について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、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、PD-L1の発現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

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

**通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

**〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌〉

**通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

**アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、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。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

7.2 本剤の用法及び用量は「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、選択すること。

**〈悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌〉

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。

〈効能共通〉

7.4 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。

副作用	程度	処置
**間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。
大腸炎／下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。
**肝機能障害	・AST若しくはALTが基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合 ・腎細胞癌患者における初回発現時では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上10倍未満に増加し、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍未満の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	・AST若しくはALTが基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST又はALTが治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合 ・腎細胞癌患者における初回発現時では、AST若しくはALTが基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上に増加した場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

GradeはNCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を定期的に行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7-11.1.9 参照]

8.4 肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的（特にアキシチニブとの併用投与時は頻回）に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]

8.5 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.10 参照]

8.6 腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.11 参照]

8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.13 参照]

8.8 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.14 参照]

8.9 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.15 参照]

8.10 ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。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。[11.2 参照]

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 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者
結核を発症するおそれがある。[11.1.19 参照]

9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 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。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

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
患者の状態を十分に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。

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 間質性肺疾患（4.1%）
[1.2、8.2、9.1.2 参照]

**11.1.2 大腸炎（1.8%）、小腸炎（0.1%）、重度の下痢（1.8%）
腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

*11.1.3 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満）、多形紅斑（0.1%）

11.1.4 類天疱瘡（0.1%未満）
水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

**11.1.5 神経障害
末梢性ニューロパチー（1.8%）、ギラン・バレー症候群（0.1%）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.6 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎
AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（11.1%）、肝炎（1.0%）、硬化性胆管炎（0.1%未満）があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.7 甲状腺機能障害
甲状腺機能低下症（11.0%）、甲状腺機能亢進症（5.2%）、甲状腺炎（1.0%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.8 下垂体機能障害
下垂体炎（0.5%）、下垂体機能低下症（0.2%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

**11.1.9 副腎機能障害
副腎機能不全（0.5%）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

**11.1.10 1型糖尿病
1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5 参照]

11.1.11 腎障害
腎不全（1.4%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.12 膵炎（0.3%）

11.1.13 筋炎（0.2%）、横紋筋融解症（頻度不明）
[8.7 参照]

11.1.14 重症筋無力症（0.1%）
重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.8 参照]

11.1.15 心筋炎（0.1%）
[8.9 参照]

11.1.16 脳炎（0.1%未満）、髄膜炎（0.1%）

11.1.17 重篤な血液障害
免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）、赤芽球癆（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。

11.1.18 血球貪食症候群（頻度不明）

11.1.19 結核（頻度不明）
[9.1.4 参照]

11.1.20 Infusion reaction（1.4%）
アナフィラキシーを含むInfusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	貧血	好中球減少、血小板減少、白血球減少、リンパ球減少、発熱性好中球減少症	好酸球増加症	
耳及び迷路障害			耳鳴	
内分泌障害		血中TSH増加	血中TSH減少	

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎[注]、虹彩毛様体炎[注]、虹彩炎[注]	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内炎、口内乾燥、腹痛、上腹部痛、消化不良	口腔内痛、嚥下障害、胃炎、腹部膨満	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、粘膜の炎症、末梢性浮腫、倦怠感、悪寒、インフルエンザ様疾患	胸痛、疼痛	
感染症及び寄生虫症			肺炎、結膜炎、口腔カンジダ症、上気道感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高血糖	低リン酸血症、脱水、低カルシウム血症、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛	筋痙縮、筋骨格痛、関節炎、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直	
精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚	不眠症、嗜眠	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、蛋白尿		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽、発声障害	鼻出血、しゃっくり、口腔咽頭痛、労作性呼吸困難、胸水、鼻漏	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、尋常性白斑、紅斑、湿疹	ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、そう痒性皮疹、皮膚色素減少、全身性そう痒症、じん麻疹、斑状皮疹、皮膚病変、寝汗、乾癬、多汗症、光線過敏性反応、丘疹、毛髪変色	
血管障害		高血圧	ほてり、潮紅	
その他		体重減少	体重増加、サルコイドーシス	

注）[8.10 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。

14.1.2 バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で24時間以内に使用すること。[20. 参照]

14.1.3 投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 必要量（4mL以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～10mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2.2 希釈液は凍結させないこと。

14.2.3 本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で6時間以内又は2～8℃で合計24時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤は、インラインフィルター（0.2～5μm）を使用すること。

14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.2 臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験）で、日本人の進行性固形がん患者に本剤2又は10mg/kgを単回静脈内持続投与[注]したときの、血清中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。クリアランス及び分布容積の幾何平均値は用量間（2及び10mg/kg）で概して同様であった。

図1 日本人患者の血清中濃度推移（平均±標準偏差）（KEYNOTE-011試験）

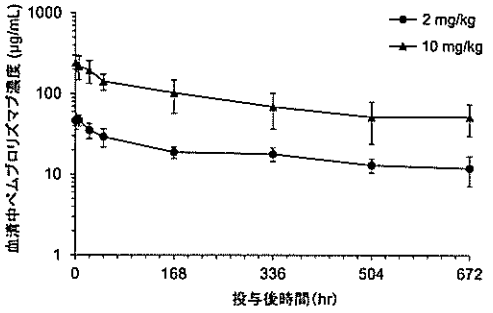


表1 本剤2又は10mg/kgを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-011試験）

	C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (day)	$AUC_{0\text{-}28day}$ (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	Vz (mL/kg)
本剤2mg/kg (3例)	47.4 (18.6)	0.223 (0.00208-0.233)	507 (20.0)	18.4 (56.1) ‡	2.46 (44.7)	65.3 (21.3)
本剤10mg/kg (7例)	250 (23.2)	0.00903 (0.000694-0.232)	2219 (32.4)	18.1 (68.4) ‡	2.93 (56.5)	76.5 (34.4)

幾何平均（幾何変動係数［%］）

†：中央値（範囲）

‡：T_{last}を超える$t_{1/2}$を有する患者1例を平均値に含む

16.1.2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）で、日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間間隔で反復静脈内持続投与[注]したときの、初回（サイクル1）及び投与後21週（サイクル8）の血清中濃度推移を図2に、サイクル1及びサイクル8の薬物動態パラメータを表2に示す。サイクル8における、本剤のトラフ濃度及び$AUC_{0\text{-}21day}$の幾何平均は、それぞれ24.5μg/mL及び797μg·day/mLであった。本剤のトラフ濃度はサイクル8（21週）までにおおむね定常状態に到達した。

図2　日本人患者のサイクル1及びサイクル8の血清中濃度推移
（平均±標準偏差）（KEYNOTE-041試験）

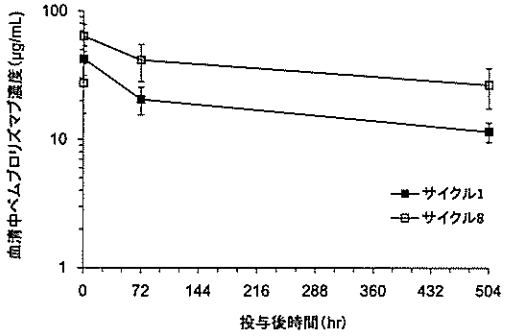


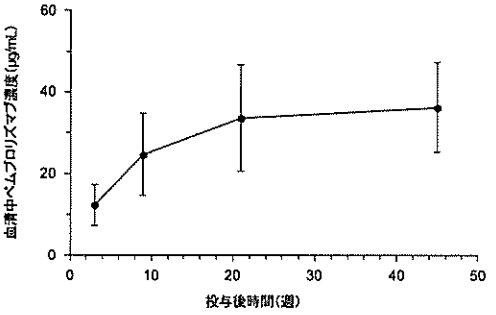
表2　本剤2mg/kgを3週間間隔で投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-041試験）

	C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21day}$ (μg・day/mL)	CL (mL/day/kg)
サイクル1 (42例)	40.9 (28.1)	11.3†‡ (19.0)	393† (18.2)	NA
サイクル8 (28例)	61.8 (24.5)	24.5§‖ (48.8)	797§ (32.4)	2.51§ (32.4)

幾何平均（幾何変動係数［%］）
†：41例
‡：サイクル2投与前の血清中濃度
§：25例
‖：サイクル9投与前の血清中濃度
NA：該当なし

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（薬物動態解析対象152例、日本人21例を含む）に、本剤200mgを3週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、日本人及び外国人患者における血清中トラフ濃度推移を図3に示す。初回（サイクル1）のC_{max}の幾何平均（幾何変動係数）は67.5μg/mL（23%）で、投与後21週（サイクル8）のトラフ濃度†の幾何平均（幾何変動係数）は30.6μg/mL（50%）であった。
†：サイクル8投与前の血清中濃度

図3　日本人及び外国人患者の血清中トラフ濃度推移
（平均±標準偏差）（KEYNOTE-024試験）



**16.1.3 母集団薬物動態解析
本剤200mgを3週間間隔（Q3W）又は400mgを6週間間隔（Q6W）で投与したときの母集団薬物動態解析に基づく薬物動態パラメータと海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-555試験）にて本剤400mgをQ6Wで投与したときの実測値に基づく薬物動態パラメータを比較した結果は、表3のとおりであった。母集団薬物動態解析には、国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）、国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）、海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験）、海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）及び海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）に組み入れられた患者2,993例のデータ（うち日本人は83例）を含む。

表3　本剤投与後の薬物動態パラメータの要約

	用法・用量	C_{max} (μg/mL)	C_{avg} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)
サイクル1	200mg Q3W†	59.1 (58.5, 59.7)	27.9 (27.7, 28.1)	18.1‡ (17.8, 18.3)
	400mg Q6W†	123 (122, 124)	32.4 (32.0, 32.7)	10.6‡ (10.4, 10.8)
	400mg Q6W（実測値）	136.0§ (135.6, 136.4)	NA	14.9‖ (14.4, 15.4)
定常状態	200mg Q3W†	92.8 (91.7, 94.1)	50.4 (49.8, 51.0)	30.9 (30.5, 31.4)
	400mg Q6W†	148 (146, 149)	50.7 (50.1, 51.3)	20.3 (19.8, 20.9)

†：2,993例×100回のシミュレーションにより算出した幾何平均値の中央値（2.5%点, 97.5%点）
C_{avg}：平均血清中濃度
‡：サイクル2投与前の血清中濃度
§：56例の幾何平均値（95%信頼区間）
‖：41例の幾何平均値（95%信頼区間）
NA：該当なし

**16.8 その他
本剤の有効性及び安全性に対する曝露-反応解析の結果、本剤200mgをQ3Wで投与した際と本剤400mgをQ6Wで投与した際の有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

** 注）本剤の承認用法及び用量は、悪性黒色腫の場合、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌の場合、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の場合、アキシチニブとの併用において、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

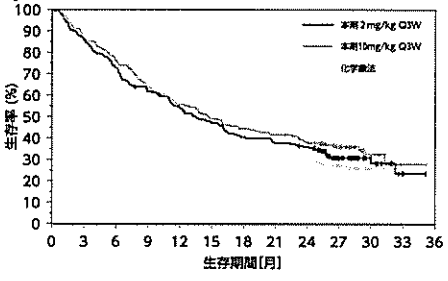
17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
〈悪性黒色腫〉
17.1.1 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）
化学療法歴のない又はイピリムマブを含まない2レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者42例（有効性解析対象37例）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、24%（95%信頼区間：12～41）であった。
安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。
17.1.2 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）
イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]及び10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が、化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン+パクリタキセル）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、PFSを有意に延長した（表1、図1及び図2）[11)]。
本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与[注1)]で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。

表1　有効性成績（KEYNOTE-002試験）

		本剤2mg/kg Q3W (180例)	本剤10mg/kg Q3W (181例)	化学療法 (179例)
OS	中央値［月］(95%信頼区間)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.86 (0.67, 1.10)	0.74 (0.57, 0.96)	–
	P値§	0.1173	0.0106	
PFS†	中央値［月］(95%信頼区間)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.57 (0.45, 0.73)	0.50 (0.39, 0.64)	–
	P値§	<0.0001	<0.0001	

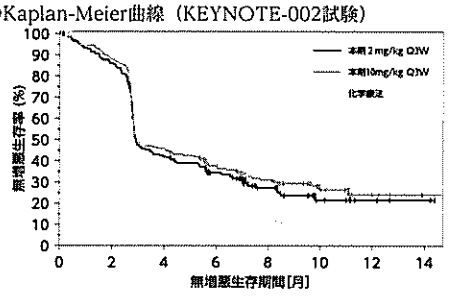
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図1　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002試験）



at risk数							
本剤2mg/kg Q3W	180	131	95	70	61	11	0
本剤10mg/kg Q3W	181	138	99	79	67	12	0
化学療法	179	115	80	60	48	9	0

図2　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-002試験）



at risk数								
本剤2mg/kg Q3W	180	153	74	53	26	9	4	2
本剤10mg/kg Q3W	181	158	82	55	39	15	5	1
化学療法	179	128	43	22	15	4	2	1

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）

イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない1レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]及び10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はイピリムマブと比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表2、図3及び図4）[2)]。

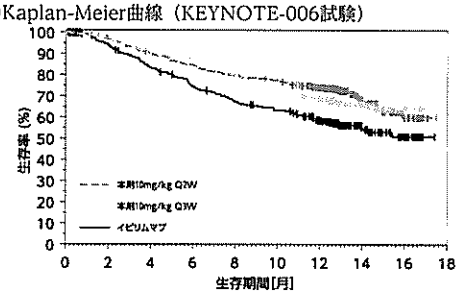
本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例277例中202例（72.9%）、及び本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]の安全性解析対象例278例中221例（79.5%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注1)]で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）、本剤10mg/kg 2週間間隔投与[注1)]で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、発疹41例（14.7%）、そう痒症40例（14.4%）、無力症32例（11.5%）及び悪心28例（10.1%）であった。

表2　有効性成績（KEYNOTE-006試験）

		本剤10mg/kg Q3W (277例)	本剤10mg/kg Q2W (279例)	イピリムマブ (278例)
OS†	中央値［月］(95%信頼区間)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (13, NE)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.69 (0.52, 0.90)	0.63 (0.47, 0.83)	–
	P値§	0.00358	0.00052	
PFS‖§	中央値［月］(95%信頼区間)	4.1 (2.9, 6.9)	5.5 (3.4, 6.9)	2.8 (2.8, 2.9)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.58 (0.47, 0.72)	0.58 (0.46, 0.72)	–
	P値§	<0.00001	<0.00001	

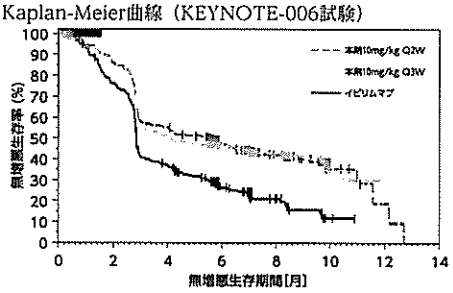
†：中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
¶：中間解析時のデータ：2014年9月3日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、Q2W：2週間間隔投与、NE：Not Estimated

図3　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



at risk数										
本剤10mg/kg Q2W	279	266	248	233	219	212	177	67	19	0
本剤10mg/kg Q3W	277	266	251	238	215	202	158	71	18	0
イピリムマブ	278	242	212	188	169	157	117	51	17	0

図4　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-006試験）



at risk数								
本剤10mg/kg Q2W	279	231	147	98	49	7	2	0
本剤10mg/kg Q3W	277	235	133	95	53	7	1	1
イピリムマブ	278	186	88	42	18	2	0	0

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）

完全切除後のステージⅢ［ⅢA期（リンパ節転移1mm超）、ⅢB期及びⅢC期］の悪性黒色腫患者（日本人15例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）を有意に延長した（表3及び図5）。

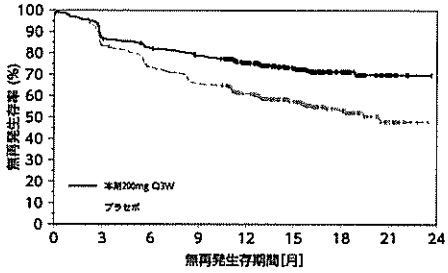
安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。

表3　有効性成績（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）

		本剤200mg Q3W (514例)	プラセボ (505例)
RFS†	中央値［月］(95%信頼区間)	NE (NE, NE)	20.4 (16.2, NE)
	ハザード比‡ (98%信頼区間)	0.57 (0.43, 0.74)	–
	P値§	<0.0001	

†：中間解析時のデータ：2017年10月2日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボとの比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

図5　RFSのKaplan-Meier曲線
（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W	514	438	413	392	313	182	73	15	0
プラセボ	505	415	363	323	264	157	60	15	0

** 注1）悪性黒色腫の場合、本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189試験）

化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者616例（日本人10例を含む）を対象に、本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセドナトリウム水和物の併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法はプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表4、図6及び図7）[3]。

安全性解析対象例405例中372例（91.9%）（日本人4例中3例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心187例（46.2%）、貧血154例（38.0%）、疲労134例（33.1%）、好中球減少症101例（24.9%）及び食欲減退84例（20.7%）であった。

表4　有効性成績（KEYNOTE-189試験）

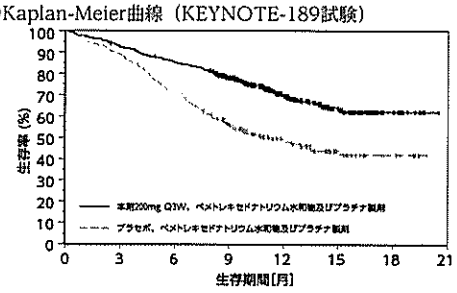
		本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注2]（410例）	プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注3]（206例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	11.3（8.7, 15.1）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.49（0.38, 0.64）<0.00001	–
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	8.8（7.6, 9.2）	4.9（4.7, 5.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.52（0.43, 0.64）<0.00001	–

†：中間解析時のデータ：2017年11月8日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

注2）本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²、シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5（mg/mL/min）の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、本剤200mg及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²をQ3Wで投与した。

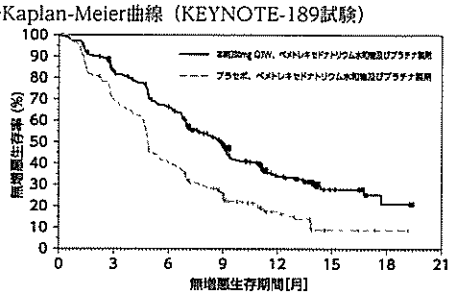
注3）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²、シスプラチン75mg/m²又はカルボプラチンAUC 5（mg/mL/min）の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²をQ3Wで投与した。

図6　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	377	347	278	163	71	18	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	183	149	104	59	25	8	0

図7　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-189試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	322	256	148	60	17	5	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	140	80	40	16	3	1	0

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407試験）

化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者559例（日本人50例を含む）を対象に、本剤200mg、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（nab-パクリタキセル）の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、パクリタキセル又はnab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法はプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表5、図8及び図9）[4]。

安全性解析対象例278例中265例（95.3%）（日本人22例中22例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症126例（45.3%）、貧血123例（44.2%）、好中球減少症97例（34.9%）、悪心85例（30.6%）、血小板減少症81例（29.1%）及び下痢61例（21.9%）であった。

表5　有効性成績（KEYNOTE-407試験）

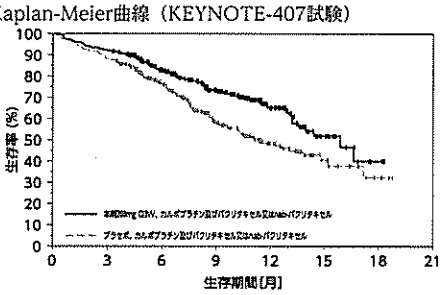
		本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル[注4]（278例）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル[注5]（281例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	15.9（13.2, NE）	11.3（9.5, 14.8）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.64（0.49, 0.85）0.0008	–
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	6.4（6.2, 8.3）	4.8（4.2, 5.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.56（0.45, 0.70）<0.0001	–

†：中間解析時のデータ：2018年4月3日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセルの併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

注4) 本剤200mg、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6（mg/mL/min）の順にQ3W（本剤、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、本剤200mgをQ3Wで投与した。

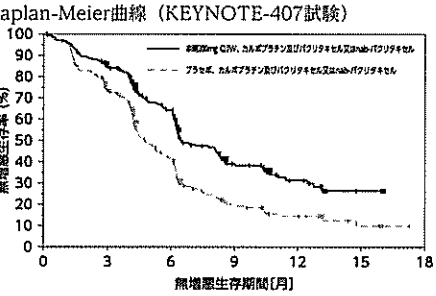
注5) プラセボ、パクリタキセル200mg/m²又はnab-パクリタキセル100mg/m²、カルボプラチンAUC 6（mg/mL/min）の順にQ3W（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの1日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの1、8、15日目に投与）で4コース投与後、プラセボをQ3Wで投与した。

図8 OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	256	188	124	62	17	2	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	246	175	93	45	16	4	0

図9 PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-407試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	223	142	57	23	5	0	
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	190	90	26	12	4	0	

17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）

化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人93例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表6及び図10）[5]。

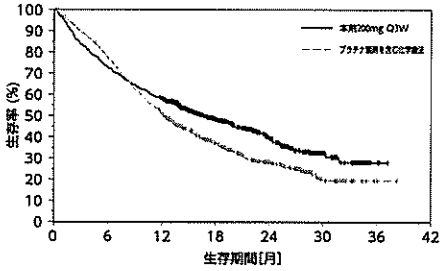
安全性解析対象例636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。

表6 有効性成績（KEYNOTE-042試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）

		本剤200mg Q3W（637例）	プラチナ製剤を含む化学療法（637例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	16.7（13.9, 19.7）	12.1（11.3, 13.3）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.81（0.71, 0.93）	−
	P値§	0.002	

†：中間解析時のデータ：2018年2月26日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図10 OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-042試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）



at risk数								
本剤200mg Q3W	637	463	365	214	112	35	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	637	485	316	166	88	24	1	0

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）

化学療法歴のない、*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及びPD-L1陽性（TPS≧50%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人40例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS及びOSを有意に延長した（表7、図11及び図12）[6]。

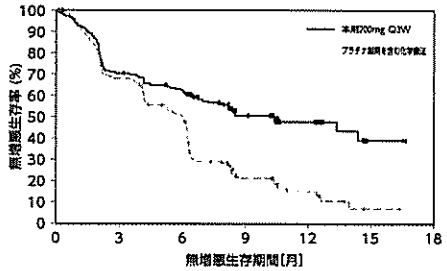
安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。

表7 有効性成績（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）

		本剤200mg Q3W（154例）	プラチナ製剤を含む化学療法（151例）
PFS†	中央値［月］（95%信頼区間）	10.3（6.7, NE）	6.0（4.2, 6.2）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.50（0.37, 0.68）	−
	P値§	<0.001	
OS‖	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（9.4, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.60（0.41, 0.89）	−
	P値§	0.005	

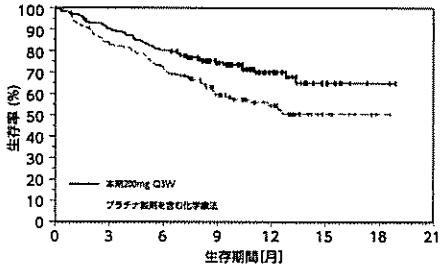
†：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2016年5月9日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

図11 PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）



at risk数							
本剤200mg Q3W	154	104	89	44	22	3	1
プラチナ製剤を含む化学療法	151	99	70	18	9	1	0

図12 OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-024試験）
（PD-L1発現がTPS≧50%の患者）



at risk数								
本剤200mg Q3W	154	136	121	82	39	11	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	151	123	106	64	34	7	1	0

17.1.9 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注6]を有するPD-L1陽性（TPS≧1%）の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人91例を含む）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7]及び10mg/kg 3週間間隔投与[注7]の有効性及び安全性が、ドセタキセルを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はドセタキセルと比較して、OSを有意に延長した（表8及び図13）[7]。

本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7]の安全性解析対象例339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、及び本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注7]の安全性解析対象例343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kg 3週間間隔投与[注7]で疲労46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10mg/kg 3週間間隔投与[注7]で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）であった。

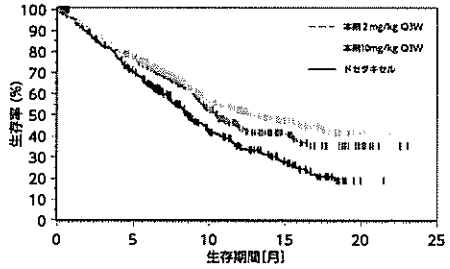
注6）*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれEGFR阻害作用又はALK阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

表8　有効性成績（KEYNOTE-010試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）

		本剤2mg/kg Q3W (344例)	本剤10mg/kg Q3W (346例)	ドセタキセル (343例)
OS	中央値［月］ (95%信頼区間)	10.4 (9.4, 11.9)	12.7 (10.0, 17.3)	8.5 (7.5, 9.8)
	ハザード比† (95%信頼区間)	0.71 (0.58, 0.88)	0.61 (0.49, 0.75)	–
	P値‡	<0.001	<0.001	

†：層別Cox比例ハザードモデルによるドセタキセルとの比較
‡：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図13　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-010試験）
（PD-L1発現がTPS≧1%の患者）



at risk数						
本剤2mg/kg Q3W	344	259	115	49	12	0
本剤10mg/kg Q3W	346	255	124	56	6	0
ドセタキセル	343	212	79	33	1	0

** 注7）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤の承認用法及び用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔又は1回400mgを6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17.1.10 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087試験）

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（210例、日本人10例を含む）の以下の3つのコホートを対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。

- 自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート1）
- 自家造血幹細胞移植非適応であり、かつブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート2）
- 自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療（一次治療又は救援化学療法の一環としてのブレンツキシマブ ベドチンによる前治療は含まない）を受けていない患者（コホート3）

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

主要評価項目である奏効率［改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表9のとおりであった。

なお、事前に設定された閾値奏効率は、いずれのコホートも20%であった。

安全性解析対象例210例中144例（68.6%）（日本人10例中8例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症26例（12.4%）及び発熱22例（10.5%）であった。

表9　有効性成績（KEYNOTE-087試験）

		コホート1 (69例)	コホート2 (81例)	コホート3 (60例)
例数（%）	完全奏効（CR）	15（21.7）	18（22.2）	13（21.7）
	部分奏効（PR）	35（50.7）	35（43.2）	27（45.0）
	安定（SD）	13（18.8）	9（11.1）	13（21.7）
	進行（PD）	3（4.3）	17（21.0）	7（11.7）
	評価不能	3（4.3）	2（2.5）	0
奏効率（CR+PR）（%） (95%信頼区間)		72.5 (60.4, 82.5)	65.4 (54.0, 75.7)	66.7 (53.3, 78.3)

〈がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

17.1.11 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注8]を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者542例（日本人52例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はvinflunine）[注9]を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表10及び図14）[8]。

安全性解析対象例266例中162例（60.9%）（日本人30例中16例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症52例（19.5%）、疲労37例（13.9%）及び悪心29例（10.9%）であった。

注8）①プラチナ製剤を含む化学療法（一次治療）後に疾患進行を認めた患者及び②プラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12ヵ月以内に再発した患者が組み入れられた。

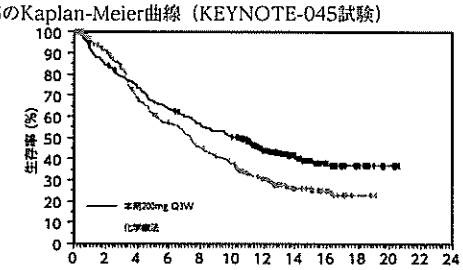
注9）本邦ではvinflunineは未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表10　有効性成績（KEYNOTE-045試験）

		本剤200mg Q3W (270例)	化学療法 (272例)
OS†	中央値［月］ (95%信頼区間)	10.3 (8.0, 11.8)	7.4 (6.1, 8.3)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.73 (0.59, 0.91)	–
	P値§	0.002	
PFS†‖	中央値［月］ (95%信頼区間)	2.1 (2.0, 2.2)	3.3 (2.3, 3.5)
	ハザード比‡ (95%信頼区間)	0.98 (0.81, 1.19)	–
	P値§	0.416	

†：中間解析時のデータ：2016年9月7日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与

図14　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-045試験）



at risk数													
本剤200mg Q3W	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
化学療法	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

17.1.12 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-Highを有する結腸・直腸癌患者61例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表11のとおりであった。

安全性解析対象例61例中35例（57.4%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、関節痛10例（16.4%）、悪心9例（14.8%）、下痢8例（13.1%）、無力症7例（11.5%）及びそう痒症7例（11.5%）であった。

表11　有効性成績（KEYNOTE-164試験）

		61例
例数（%）	完全奏効（CR）	0
	部分奏効（PR）	17（27.9）
	安定（SD）	14（23.0）
	疾患進行（PD）	28（45.9）
	評価不能（NE）	2（3.3）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		27.9（17.1, 40.8）

17.1.13 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-Highを有する固形癌患者94例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。MSI-Highと診断された後に本試験に登録された83例（グループK）における主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表12のとおりであった。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

安全性解析対象例94例中58例（61.7%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労11例（11.7%）及びそう痒症11例（11.7%）であった。

表12　有効性成績（KEYNOTE-158試験）

		グループK 83例†
例数（%）	完全奏効（CR）	4（4.8）
	部分奏効（PR）	25（30.1）
	安定（SD）	20（24.1）
	疾患進行（PD）	24（28.9）
	評価不能（NE）	10（12.0）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		34.9（24.8, 46.2）

†：日本人3例を含む

本試験に登録された94例における癌腫別の奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表13のとおりであった。

表13　癌腫別の有効性成績（KEYNOTE-158試験）

癌腫	例数（%） 94例	奏効（CR+PR）［奏効率（%）］
子宮内膜癌	24（25.5）	13（54.2）
胃癌	13（13.8）	6（46.2）
小腸癌	13（13.8）	4（30.8）
膵癌	10（10.6）	1（10.0）
胆道癌	9（9.6）	2（22.2）
副腎皮質癌	3（3.2）	1（33.3）
中皮腫	3（3.2）	0
小細胞肺癌	3（3.2）	2（66.7）
子宮頸癌	2（2.1）	1（50.0）
神経内分泌腫瘍	2（2.1）	0
甲状腺癌	2（2.1）	0
尿路上皮癌	2（2.1）	1（50.0）
脳腫瘍	1（1.1）	0
卵巣癌	1（1.1）	0
前立腺癌	1（1.1）	0
後腹膜腫瘍	1（1.1）	1（100）
唾液腺癌	1（1.1）	1（100）
肉腫	1（1.1）	1（100）
精巣腫瘍	1（1.1）	0
扁桃癌	1（1.1）	1（100）

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17.1.14 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-426試験）

化学療法歴のない、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者861例（日本人94例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与とアキシチニブ開始用量として5mg 1日2回投与の併用療法の有効性及び安全性が、スニチニブ50mg 1日1回4週間投与後2週間休薬を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とアキシチニブの併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤とアキシチニブの併用療法は、スニチニブ単独投与と比較してOS及びPFSを有意に延長した（表14、図15及び図16）。

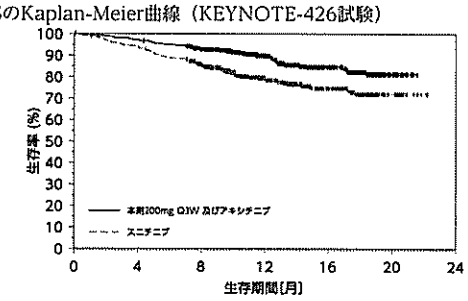
安全性解析対象例429例中413例（96.3%）（日本人44例中44例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、下痢210例（49.0%）、高血圧179例（41.7%）、甲状腺機能低下症135例（31.5%）、疲労130例（30.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群119例（27.7%）、ALT増加102例（23.8%）、発声障害98例（22.8%）、AST増加97例（22.6%）、食欲減退94例（21.9%）及び悪心91例（21.2%）であった。

表14　有効性成績（KEYNOTE-426試験）

		本剤200mg Q3W、アキシチニブ(注10) (432例)	スニチニブ(注11) (429例)
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.53（0.38, 0.74）	–
	P値§	0.00005	
PFS†‖	中央値［月］（95%信頼区間）	15.1（12.6, 17.7）	11.0（8.7, 12.5）
	ハザード比‡（95%信頼区間）	0.69（0.56, 0.84）	–
	P値§	0.00012	

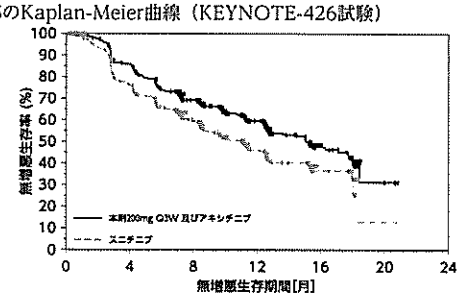
†：中間解析時のデータ：2018年8月24日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるスニチニブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
注10）本剤200mgをQ3W、アキシチニブ開始用量として5mg（経口）をbidで投与した。
注11）スニチニブ50mgを4週間qd経口投与後2週間休薬した。
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated、bid：1日2回、qd：1日1回

図15　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-426試験）



at risk数							
本剤200mg Q3W及びアキシチニブ	432	417	378	256	136	18	0
スニチニブ	429	401	341	211	110	20	0

図16　PFSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-426試験）



at risk数							
本剤200mg Q3W及びアキシチニブ	432	357	251	140	42	3	0
スニチニブ	429	302	193	89	29	1	0

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17.1.15 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-048試験）

化学療法歴のない、再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌[注12]患者882例（日本人67例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与、プラチナ製剤及び5-FU併用療法、又は本剤200mg 3週間間隔投与単独療法の有効性及び安全性が、セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法を対照として検討された。プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が選択し、プラチナ製剤及び5-FUの投与は最大6コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とプラチナ製剤及び5-FUの併用投与又は本剤の単独投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法と比較して、OSを有意に延長した（表15及び図17）。また、本剤の単独療法はセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法と比較して、OSは非劣性を示した（表16及び図18）。

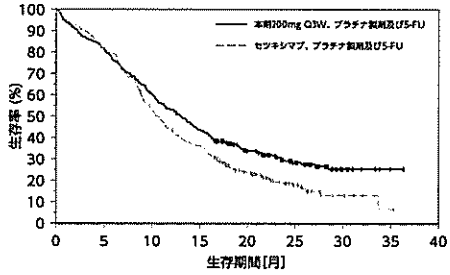
本剤、プラチナ製剤及び5-FU併用療法において、安全性解析対象例276例中263例（95.3%）（日本人25例中25例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、貧血133例（48.2%）、悪心124例（44.9%）、好中球減少症91例（33.0%）、疲労84例（30.4%）、粘膜の炎症77例（27.9%）、血小板減少症75例（27.2%）、嘔吐75例（27.2%）、口内炎67例（24.3%）及び食欲減退62例（22.5%）であった。本剤単独療法において、安全性解析対象例300例中175例（58.3%）（日本人23例中17例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労43例（14.3%）及び甲状腺機能低下症39例（13.0%）であった。

表15　本剤併用療法の有効性成績（KEYNOTE-048試験）

		本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU[注13]（281例）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注14]（278例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	13.0（10.9, 14.7）	10.7（9.3, 11.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.77（0.63, 0.93）0.00335	–

†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与

図17　本剤併用療法のOSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-048試験）



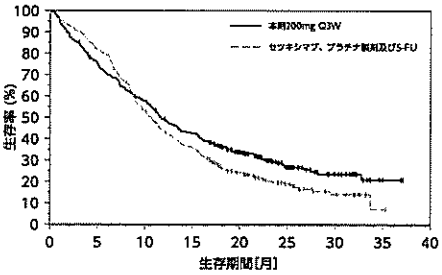
at risk数									
本剤200mg Q3W、プラチナ製剤及び5-FU	281	227	169	122	75	40	10	1	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	278	227	147	100	51	20	5	1	0

表16　本剤単独療法の有効性成績（KEYNOTE-048試験）

		本剤200mg Q3W（301例）	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注14]（300例）
OS†	中央値［月］（95%信頼区間）	11.6（10.5, 13.6）	10.7（9.3, 11.7）
	ハザード比‡（95%信頼区間）P値§	0.85（0.71, 1.03）0.00014	–

†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較
§：層別ログランク検定（非劣性P値）
Q3W：3週間間隔投与

図18　本剤単独療法のOSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-048試験）



at risk数									
本剤200mg Q3W	301	225	172	125	81	37	18	2	0
セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU	300	245	158	107	57	26	10	1	0

CPS［PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値］に関する部分集団に基づき、CPS別に解析を行った。

表17　本剤単独療法のOS†の有効性成績（KEYNOTE-048試験、PD-L1発現状況別）

PD-L1発現	投与群	例数	中央値［月］（95%信頼区間）	ハザード比（95%信頼区間）
CPS＜1	本剤200mg Q3W	44	7.9（4.7, 13.6）	1.37（0.86, 2.20）‡
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注14]	45	11.3（9.1, 15.9）	
1≦CPS＜20	本剤200mg Q3W	124	10.8（9.0, 12.6）	0.90（0.68, 1.18）‡
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注14]	133	10.1（8.7, 12.1）	
CPS≧20	本剤200mg Q3W	133	14.9（11.6, 21.5）	0.61（0.45, 0.83）§
	セツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU[注14]	122	10.7（8.8, 12.8）	

†：中間解析時のデータ：2018年6月13日カットオフ
‡：非層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較（探索的な解析）
§：層別Cox比例ハザードモデルによるセツキシマブ、プラチナ製剤及び5-FU併用療法との比較
Q3W：3週間間隔投与

注12）頭頸部癌の原発巣は口腔、中咽頭、下咽頭及び喉頭。
注13）本剤200mg、シスプラチン100mg/m²又はカルボプラチンAUC 5（mg/mL/min）及び5-FU 1000mg/m²/day（4日間持続点滴投与）の順に3週間間隔で6コース投与後、本剤200mgを3週間間隔で投与した。
注14）セツキシマブ（初回400mg/m²、2回目以降250mg/m²）、シスプラチン100mg/m²又はカルボプラチンAUC 5（mg/mL/min）及び5-FU 1000mg/m²/day（4日間持続点滴投与）の順に3週間間隔（セツキシマブのみ1週間間隔）で6コース投与後、セツキシマブ250mg/m²を1週間間隔で投与した。

**〈がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌〉

** 17.1.16 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-181試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌及び食道腺癌患者628例（日本人152例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、主解析対象として設定された（i）PD-L1陽性（CPS[注15]≧10）集団、（ii）扁平上皮癌集団及び（iii）ITT集団におけるOSの結果は事前に規定された基準を満たさなかった。一方、事前規定された解析対象ではないものの、PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者167例（日本人77例を含む）において以下の有効性成績が得られた（表18及び図19）。

PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者における安全性解析対象例85例中55例（64.7%）（日本人40例中26例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労10例（11.8%）及び食欲減退10例（11.8%）であった。

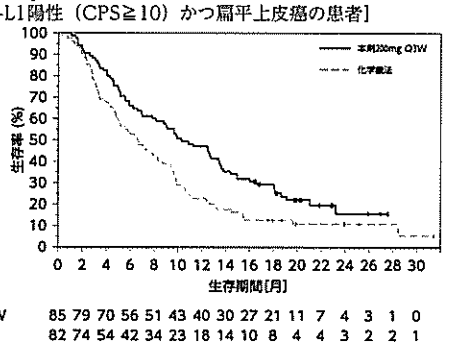
注15）PD-L1を発現した細胞数（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）を総腫瘍細胞数で除し、100を乗じた値

表18　有効性成績（KEYNOTE-181試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者］

		本剤200mg Q3W (85例)	化学療法 (82例)
OS	中央値［月］ (95%信頼区間)	10.3 (7.0, 13.5)	6.7 (4.8, 8.6)
	ハザード比† (95%信頼区間)	0.64 (0.46, 0.90)	–

†：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
Q3W：3週間間隔投与

図19　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-181試験）
［PD-L1陽性（CPS≧10）かつ扁平上皮癌の患者］



at risk数																
本剤200mg Q3W	85	79	70	56	51	43	40	30	27	21	11	7	4	3	1	0
化学療法	82	74	54	42	34	23	18	14	10	8	4	4	3	2	2	1

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本薬はヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンド（PD-L1及びPD-L2）との結合を阻害することにより、腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞を活性化させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
(Pembrolizumab (Genetical Recombination))
分子量：約149,000
本　質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトPD-1抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖228番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される447個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。［14.1.2 参照］

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。

〈根治切除不能な悪性黒色腫、PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌〉

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。

〈がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）〉

21.3 がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌患者を対象に実施中の2つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。

21.4 MSI-Highを有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、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十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全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

1バイアル（4 mL）

23. 主要文献

1) Ribas A, et al. Lancet Oncol. 2015；16：908-18.
2) Robert C, et al. N Engl J Med. 2015；372：2521-32.
3) Gandhi L, et al. N Engl J Med. 2018；378：2078-92.
4) Paz-Ares L, et al. N Engl J Med. 2018；379：2040-51.
5) Mok TSK, et al. Lancet. 2019；393：1819-30.
6) Reck M, et al. N Engl J Med. 2016；375：1823-33.
7) Herbst R, et al. Lancet. 2016；387：1540-50.
8) Bellmunt J, et al. N Engl J Med. 2017；376：1015-26.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社　MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

7004608213

Lilly

※※2019年11月改訂(第7版)
※2019年6月改訂

抗悪性腫瘍剤　ヒト型抗VEGFR-2(注)モノクローナル抗体

サイラムザ®点滴静注液 100mg①
サイラムザ®点滴静注液 500mg②

Cyramza® Injection
ラムシルマブ(遺伝子組換え)注射液

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

貯　法:遮光、2～8℃で保存
使用期限:外箱等に表示

注)VEGFR-2:Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2(血管内皮増殖因子受容体2)

日本標準商品分類番号
87 4291

1170

※

	①	②
承認番号	22700AMX00664	22700AMX00665
薬価収載	2015年5月	2015年5月
販売開始	2015年6月	2015年6月
効能追加	2019年6月	2019年6月
国際誕生	2014年4月	2014年4月

【警告】

1. 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、本剤の投与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. 心筋梗塞、脳血管障害等の重篤な動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]
3. 重度の消化管出血があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]
4. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

販売名		サイラムザ点滴静注液100mg	サイラムザ点滴静注液500mg
容量(1バイアル)		10mL	50mL
成分・含量(1バイアル中)		ラムシルマブ(遺伝子組換え)(注) 100mg	ラムシルマブ(遺伝子組換え)(注) 500mg
添加物	L-ヒスチジン	6.5mg	32.5mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	12.2mg	61.0mg
	グリシン	99.8mg	499mg
	塩化ナトリウム	43.8mg	219mg
	ポリソルベート80	1.0mg	5.0mg
性状・剤形		澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液(注射剤)	
pH		5.7～6.3	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)		約1	

注)本剤は、マウスミエローマ細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてウシ血清由来成分(アルブミン)を使用している。

【効能・効果】※

治癒切除不能な進行・再発の胃癌
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞※

〈効能共通〉

本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

(1) 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。
(2) 原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[「臨床成績」の項参照]

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

(1) 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。
(2) 「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。[「臨床成績」の項参照]

〈がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌〉

(1) 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
(2) 本剤の使用にあたっては、初回投与時の血清AFP値に基づき、適応患者の選択を行うこと。
(3) 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[「臨床成績」の項参照]

AFP:α-フェトプロテイン

【用法・用量】※

1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌
通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ(遺伝子組換え)として1回8mg/kg(体重)をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ(遺伝子組換え)として1回8mg/kg(体重)をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3．切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞※

〈効能共通〉

(1) 本剤投与時にあらわれるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮すること。グレード(注1)1又は2のinfusion reactionがあらわれた場合には、次回投与から必ず抗ヒスタミン剤を前投与し、その後もグレード(注1)1又は2のinfusion reactionがあらわれる場合には、抗ヒスタミン剤に加え、解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）を前投与すること。[「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]

(2) グレード(注1)3又は4のinfusion reactionがあらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。グレード(注1)1又は2のinfusion reactionがあらわれた場合には、投与速度を50%減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。[「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]

(3) 高血圧又は蛋白尿があらわれた場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は投与を中止すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]

副作用		処置
高血圧	症候性のグレード(注1)2、又はグレード(注1)3以上	降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。 降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。
蛋白尿	1日尿蛋白量2g以上(注2)	初回発現時：1日尿蛋白量2g未満(注2)に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8mg/kgの場合は、6mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10mg/kgの場合は、8mg/kgに減量する。
		2回目以降の発現時：1日尿蛋白量2g未満(注2)に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8mg/kgの場合は、5mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10mg/kgの場合は、6mg/kgに減量する。
	1日尿蛋白量3g以上(注2)、又はネフローゼ症候群を発現	投与を中止する。

注1）有害事象共通用語規準（ver. 4.0）
注2）24時間蓄尿を用いた全尿検査が望ましいが、実施困難な場合には尿中の蛋白／クレアチニン比を測定する。

(4) 注射液の調製法
本剤の投与時には、本剤の必要量を計算し、必要量を注射筒で抜き取り、点滴静注用容器にて日局生理食塩液と混和して全量250mLとして用いる。輸液は十分に混和すること。[「適用上の注意」の項参照]

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

(1) 本剤とパクリタキセル以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

(2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

(1) 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[「臨床成績」の項参照]

(2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

〈がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌〉

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。

【使用上の注意】※※

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者［心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等があらわれるおそれがある。］

(2) 高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）］

(3) 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者［消化管穿孔があらわれるおそれがある。］

(4) 出血素因や凝固系異常のある患者又は抗凝固剤を投与している患者［出血があらわれるおそれがある。］

(5) 消化管出血等の出血が認められている患者［出血が増強されるおそれがある。］

(6) 胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往歴のある患者［肺出血があらわれるおそれがある。］

(7) 大きな手術の術創が治癒していない患者［創傷治癒障害による合併症があらわれるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）］

(8) 重度の肝障害（重度の肝硬変、肝性脳症を伴う肝硬変、肝硬変による著明な腹水、肝腎症候群）を有する患者［肝機能が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）］

2．重要な基本的注意

(1) Infusion reactionがあらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがある。本剤の投与は、重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、本剤投与中は、患者の状態を観察し、過敏症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照]

(2) 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。高血圧があらわれた場合には、降圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照]

(3) ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照]

(4) 本剤は、創傷治癒に影響を及ぼす可能性がある。

1) 手術を予定している場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。

2) 手術後に本剤を投与する際には、創傷が治癒していることを十分に確認し、投与を開始することが望ましい。

3) 創傷治癒による合併症があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(5) 重度の肝障害（重度の肝硬変（Child-Pugh分類B又はC）、肝性脳症を伴う肝硬変、肝硬変による著明な腹水、肝腎症候群）を有する患者において、本剤投与により肝機能が悪化したとの報告がある。重度の肝障害を有する患者に対する投与の可否は慎重に判断すること。投与する場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(6) 本剤とドセタキセルを併用投与した非小細胞肺癌患者において、発熱性好中球減少症の発現頻度が高かった。非小細胞肺癌患者に本剤を投与する際には、予防投与（一次予防）を含めたG-CSF製剤の適切な使用を、最新のガイドライン等を参考に考慮すること。また、本剤投与期間中は定期的に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3. 副作用

治癒切除不能な進行・再発の胃癌:

＜単独投与での成績＞

胃癌患者を対象とした本剤単独投与による外国第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された236例中、主な副作用は腹痛(28.8%)、高血圧(16.1%)、下痢(14.4%)等であった。(承認時)

＜パクリタキセル併用投与での成績＞

胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセルの併用投与による国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された327例中(日本人症例68例を含む)、主な副作用は疲労/無力症(56.9%)、好中球減少症(54.4%)、白血球減少症(33.9%)、下痢(32.4%)、鼻出血(30.6%)等であった。(承認時)

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌:

＜FOLFIRI併用投与での成績＞

結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とFOLFIRI併用による国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された529例中(日本人症例74例を含む)、主な副作用は好中球減少症(58.8%)、鼻出血(33.5%)、口内炎(30.8%)、血小板減少症(28.4%)、高血圧(26.1%)等であった。(承認時)

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌:

＜ドセタキセル併用投与での成績＞

非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセルの併用投与による国内第Ⅱ相無作為化比較試験において、本剤が投与された94例中、主な副作用は好中球減少症(95.7%)、口内炎(54.3%)、鼻出血(47.9%)、末梢性浮腫(36.2%)、発熱性好中球減少症(34.0%)であった。(承認時)

がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌:

＜単独投与での成績＞

肝細胞癌患者を対象とした本剤単独投与による国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された197例中(日本人症例41例を含む)、主な副作用は末梢性浮腫(25.4%)、高血圧(24.9%)、蛋白尿(20.3%)、血小板減少症(14.7%)、頭痛(14.2%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) **動脈血栓塞栓症**(2.1%[注1]、1.5%[注2])、**静脈血栓塞栓症**(2.5%[注1]、4.7%[注2]):心筋梗塞(0.5%[注1]、0.1%[注2])、脳血管障害(0.9%[注1]、0.4%[注2])等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症(0.9%[注1]、2.1%[注2])等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。

2) **Infusion reaction**(4.2%[注1]、4.9%[注2]):アナフィラキシー、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、気管支痙攣等のinfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、グレード[注3]3又は4のinfusion reactionが認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、以降、本剤を再投与しないこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照]

3) **消化管穿孔**(0.9%[注1]、1.3%[注2]):消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。

4) **出血**(18.0%[注1]、37.9%[注2]):消化管出血(6.2%[注1]、7.7%[注2])、肺出血(1.4%[注1]、4.1%[注2])等の出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、重度の出血が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。

5) **好中球減少症**(6.5%[注1]、58.6%[注2])、**白血球減少症**(1.8%[注1]、25.3%[注2])、**発熱性好中球減少症**(0.2%[注1]、10.2%[注2]):好中球減少症、白血球減少症及び発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

6) **うっ血性心不全**(0.5%[注1]、1.1%[注2]):うっ血性心不全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、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7) **創傷治癒障害**(0.4%[注2]):創傷治癒に影響を及ぼす可能性があり、創傷治癒障害による合併症があらわれることがある。創傷治癒障害による合併症があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) **瘻孔**(0.5%[注1]、0.5%[注2]):瘻孔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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) **可逆性後白質脳症症候群**(0.1%[注2]):可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

10) **ネフローゼ症候群**(0.2%[注1]、0.2%[注2])、**蛋白尿**(10.9%[注1]、12.2%[注2]):ネフローゼ症候群、蛋白尿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、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照]

11) **間質性肺疾患**(0.2%[注1]、1.8%[注2]):間質性肺疾患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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) **肝不全**(1.2%[注1]、0.1%[注2])、**肝障害**(23.6%[注1]、11.3%[注2]):肝不全、AST、ALT等の上昇を伴う肝障害、肝性脳症(2.3%[注1]、0.1%[注2])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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1)胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国臨床試験及び肝細胞癌患者を対象とした本剤の単独投与による国際共同試験(日本人症例41例を含む)における発現頻度に基づき記載した。

注2)胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同試験(日本人症例68例を含む)、結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とFOLFIRI併用投与による国際共同試験(日本人症例74例を含む)及び非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセル併用投与による国内外臨床試験(日本人症例94例を含む)における発現頻度の集計に基づき記載した。

注3)有害事象共通用語規準(ver. 4.0)

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、症状に合わせて適切な処置を行うこと。

1) 単独投与時[注]

副作用分類	20%以上	5~20%未満	5%未満
血液		血小板減少症	
消化器	腹痛	下痢	腸閉塞
循環器	高血圧		
代謝		低ナトリウム血症、低アルブミン血症	低カリウム血症
皮膚		発疹	皮膚乾燥
その他		頭痛、末梢性浮腫	粘膜の炎症、血管腫

注)胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国臨床試験及び肝細胞癌患者を対象とした本剤の単独投与による国際共同試験における発現頻度に基づき記載した。

2) 併用投与時[注]

副作用分類	20%以上	5~20%未満	5%未満
血液		血小板減少症	
消化器	下痢、腹痛、口内炎、食欲減退		
循環器		高血圧	心電図QT延長
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、上気道感染	咽頭炎
代謝		低アルブミン血症	低ナトリウム血症、低リン酸血症
腎臓			血中クレアチニン増加
感染症			敗血症
皮膚		発疹、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群	潮紅、ざ瘡様皮膚炎
その他	疲労/無力症、末梢性浮腫	頭痛、発熱、体重減少、粘膜の炎症、関節痛、流涙増加	眼瞼浮腫、顔面浮腫、血管腫

注)胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同試験、結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とFOLFIRI併用投与による国際共同試験及び非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセル併用投与による国内外臨床試験における発現頻度の集計に基づき記載した。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与しないこと。妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び本剤投与終了後、一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[本剤の胚・胎児発生毒性試験は実施されていない。また、VEGF及びVEGFR阻害により、動物において胚死亡、流産、催奇形性等が起こることが報告されており[1]、本剤の作用機序から、本剤が胚・胎児発生及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性がある。]

(2) 授乳中の患者に投与する場合は、授乳を中止させること。[ヒトIgGはヒト乳汁中に移行するため、本剤は乳児に影響を及ぼす可能性がある。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 適用上の注意

(1) 調製時

1) 本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。
2) 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。
3) 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。
4) 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。ブドウ糖溶液との配合を避けること。
5) 本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。
6) 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、冷蔵保存(2～8℃)では24時間以内、室温保存(30℃以下)では12時間以内に投与を開始すること。

(2) 投与時

1) 投与前、調製した注射液に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。
2) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。[「用法・用量」の項参照]
3) 本剤の投与速度は25mg/分を超えないこと。
4) 本剤の投与にあたっては、蛋白質透過型のフィルター(0.2又は0.22ミクロン)を使用し、他の薬剤と同じラインを使用しないこと。なお、本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

8. その他の注意

(1) 若齢カニクイザルでは、本剤の反復投与(5～50mg/kg、週1回投与)により、骨端成長板において肥厚及び骨端軟骨異形成、並びに糸球体腎炎が認められた。当該試験において、骨及び腎毒性所見の回復性は検討されておらず、当該所見の回復性は不明である[2]。

(2) 免疫原性:国内外の臨床試験において、本剤投与による中和抗体の発現頻度は0.5%(14/2890例)であった。有害事象発現との関係は不明である。

【薬物動態】[※]

1. 血中濃度

(1) 単回投与時

日本人胃癌患者6例にラムシルマブ8mg/kgをおよそ60分かけて点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。平均半減期は、約8日(範囲:6～10日)であった[3]。

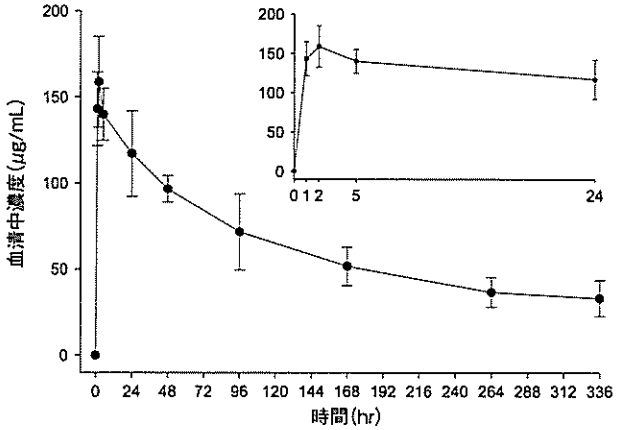


図1) ラムシルマブ8mg/kg単回投与後の血清中濃度(N=6、平均及び標準偏差)

表1) ラムシルマブ8mg/kg単回投与後の薬物動態パラメータ(N=6、幾何平均値及び変動係数%)

C_{max} (μg/mL)	t_{max}[注1)] (h)	$AUC_{0-\infty}$[注2)] (μg·h/mL)	CL[注2)] (L/h)	$t_{1/2}$[注3)] (h)	V_{ss}[注2)] (L)
161 (16)	2.05 (1.07-2.12)	25600 (34)	0.0150 (20)	183 (138-228)	3.29 (27)

注1)中央値及び範囲
注2)N=3
注3)幾何平均値及び範囲

(2) 反復投与時

日本人胃癌患者6例にパクリタキセル併用下でラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回およそ60分かけて点滴静注で反復投与したとき、1回目及び3回目投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。3回目投与後のAUCは単回投与後の1.52～1.53倍であった[4]。

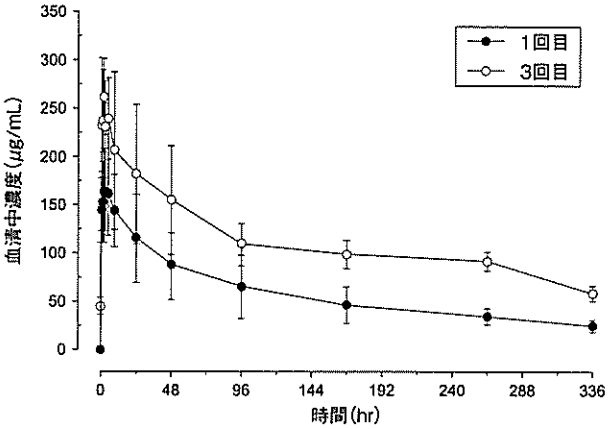


図2) ラムシルマブ8mg/kg単回及び反復投与後(パクリタキセル併用)の血清中濃度(単回投与:N=6、反復投与:N=4(264及び336時間後のみN=2、平均及び標準偏差)

表2) ラムシルマブ8mg/kg単回及び反復投与後(パクリタキセル併用)の薬物動態パラメータ(幾何平均値及び変動係数%)

	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[注1)] (h)	$AUC_{0-\tau}$ (μg·h/mL)	CL (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
1回目 (N=6)	171 (26)	4.00 (1.02-9.05)	18300 (35)	0.0166[注2)]	181 (138-225)[注3)]
3回目 (N=4)	282 (15)	1.82 (1.03-2.15)	41300, 42600[注4)]	0.0133, 0.0138[注4)]	218[注2)]

注1)中央値及び範囲
注2)各被験者の値、N=1
注3)N=4、幾何平均値及び範囲
注4)各被験者の値、N=2
τ:投与間隔

プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者に、パクリタキセル併用下でラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回反復投与したとき、3回目及び6回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、45.0μg/mL(範囲:12.4～177.0μg/mL)及び62.8μg/mL(範囲:14.5～164.5μg/mL)、1回目、4回目、7回目投与後1時間の血清中濃度の幾何平均値は、それぞれ、146μg/mL(範囲:66.0～274.0μg/mL)、193μg/mL(範囲:58.0～492.0μg/mL)及び216μg/mL(範囲:84.0～382.0μg/mL)であった。ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に、ラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回反復投与したときの血清中トラフ濃度も同様であった。(日本人及び外国人における成績)[5,6]

ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者に、フルオロウラシル、ホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法(FOLFIRI)併用下でラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回反復投与したとき、2回目及び4回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、46.3μg/mL(範囲:7.65～118.75μg/mL)及び65.1μg/mL(範囲:14.50～204.50μg/mL)であった。(日本人及び外国人における成績)[7]

プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌の日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相無作為化比較試験において、ドセタキセル併用下でラムシルマブ10mg/kgを3週間に1回反復投与したとき、2回目及び4回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ30.1μg/mL(範囲:7.35～60.0μg/mL)及び39.9μg/mL(範囲:16.0～121μg/mL)であった[8]。

(3) 相互作用(外国人における成績)

ラムシルマブとパクリタキセルとの相互作用試験の結果、両者の間に薬物動態学的相互作用は認められなかった[9]。

ラムシルマブとイリノテカンとの相互作用試験の結果、ラムシルマブ併用によるイリノテカン及び活性代謝物SN-38の薬物動態への影響は認められなかった[10]。

ラムシルマブとドセタキセルとの相互作用試験の結果、ラムシルマブ併用によるドセタキセルの薬物動態への影響は認められなかった[11]。

【臨床成績】※

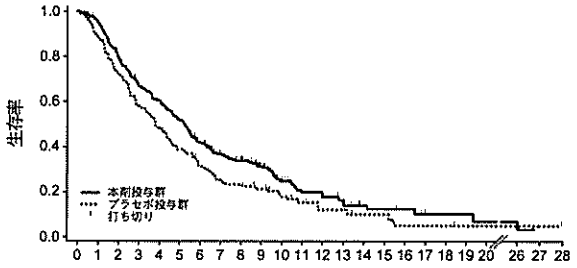
◇治癒切除不能な進行・再発の胃癌

1. 外国第Ⅲ相無作為化比較試験(REGARD試験)[12]

プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者355例を対象に、best supportive care(BSC)との併用において本剤とプラセボとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボを2週間に1回投与し、病態の悪化等が認められるまで継続した。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

表1) 外国臨床試験(REGARD試験)における成績

	本剤投与群	プラセボ投与群
症例数	238	117
イベント発現例数	179	99
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	5.2 (4.4-5.7)	3.8 (2.8-4.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.776(0.603-0.998) P=0.0473	



リスク集団(at risk数)

本剤投与群	238	154	92	49	17	7	3	0	0
プラセボ投与群	117	66	34	20	7	4	2	1	0

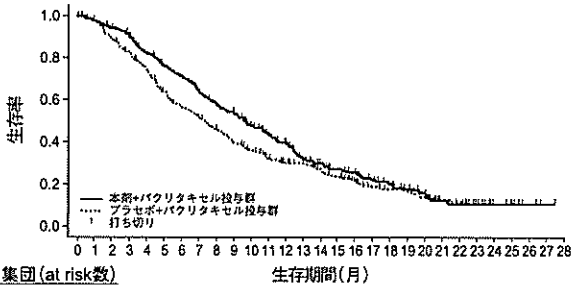
図1) 全生存期間のKaplan-Meier曲線(REGARD試験)

2. 第Ⅲ相無作為化比較試験(国際共同試験:RAINBOW試験)[13]

プラチナ製剤とフッ化ピリミジン系薬剤の併用療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者665例(日本人症例140例を含む)を対象に、本剤+パクリタキセルとプラセボ+パクリタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボ(2週間に1回)とパクリタキセル80mg/m²(週1回投与を3週連続し、4週目を休薬)とを4週間を1サイクルとして、病態の悪化等が認められるまで投与を継続した(投与の際は、本剤の投与後にパクリタキセルを投与)。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

表2) 国際共同試験(RAINBOW試験)における成績

	本剤+パクリタキセル 投与群	プラセボ+パクリタキセル 投与群
症例数	330	335
イベント発現例数	256	260
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	9.6 (8.5-10.8)	7.4 (6.3-8.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.807(0.678-0.962) P=0.0169	



リスク集団(at risk数)

本剤+パクリタキセル投与群	330	308	267	228	185	148	116	78	60	41	24	13	6	1	0
プラセボ+パクリタキセル投与群	335	294	241	180	143	109	81	64	47	30	22	13	5	2	0

図2) 全生存期間のKaplan-Meier曲線(RAINBOW試験)

◇治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

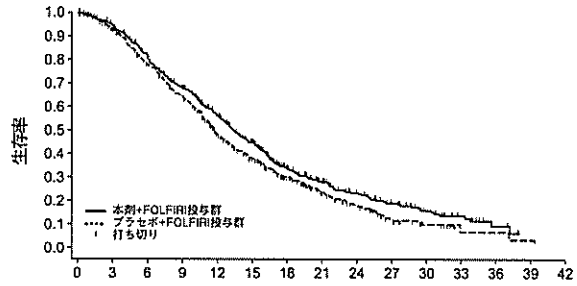
1. 第Ⅲ相無作為化比較試験(国際共同試験:RAISE試験)[14]

ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者1072例(日本人症例136例を含む)を対象に、本剤+フルオロウラシル、ホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物(180mg/m²を2週間間隔で投与[注])を含む化学療法(FOLFIRI)とプラセボ+FOLFIRIとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボとFOLFIRIを2週間に1回投与し、病態の悪化等が認められるまで投与を継続した(投与の際は、本剤の投与後にFOLFIRIを投与)。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

注)イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌(手術不能又は再発)における国内承認用法・用量B法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜増減する。

表3) 国際共同試験(RAISE試験)における成績

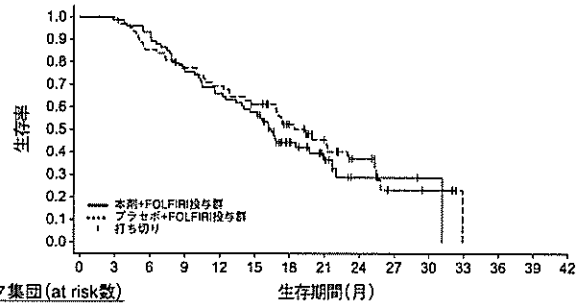
	全体集団	
	本剤+FOLFIRI 投与群	プラセボ+FOLFIRI 投与群
症例数	536	536
イベント発現例数 (発現割合、%)	372(69.4)	397(74.1)
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	13.3 (12.4-14.5)	11.7 (10.8-12.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.844(0.730-0.976) P=0.0219	
日本人部分集団		
症例数	74	62
イベント発現例数 (発現割合、%)	46(62.2)	39(62.9)
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	16.4 (13.4-20.9)	19.4 (14.2-25.3)
ハザード比 (95%信頼区間)	1.193(0.762-1.868)	



リスク集団(at risk数)

本剤+FOLFIRI投与群	536	497	421	345	269	195	114	78	53	34	22	12	4	0	0
プラセボ+FOLFIRI投与群	536	486	400	329	228	166	108	66	44	22	10	2	2	1	0

図3) 全生存期間のKaplan-Meier曲線(RAISE試験、全体集団)



リスク集団(at risk数)

本剤+FOLFIRI投与群	74	73	69	56	48	42	23	12	5	2	1	0	0	0	0
プラセボ+FOLFIRI投与群	62	62	53	48	43	37	25	17	10	4	3	0	0	0	0

図4) 全生存期間のKaplan-Meier曲線(RAISE試験、日本人部分集団)

◇切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌[15]

1. 国内第Ⅱ相無作為化比較試験(JVCG試験)[15]

プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤+ドセタキセルとプラセボ+ドセタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅱ相試験を実施した。本剤10mg/kg又はプラセボとドセタキセル60mg/m²(3週間に1回)を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した(投与の際は、本剤の投与後にドセタキセルを投与)。有効性の解析対象とされた157例(本剤+ドセタキセル投与群76例、プラセボ+ドセタキセル投与群81例)における、主要評価項目である無増悪生存期間は、本剤+

ドセタキセル投与群で5.22ヵ月（95%信頼区間3.52～6.97）、プラセボ+ドセタキセル投与群で4.21ヵ月（95%信頼区間2.83～5.62）、ハザード比0.83（95%信頼区間0.59～1.16）であった。

2．外国第Ⅲ相無作為化比較試験（REVEL試験）[16]

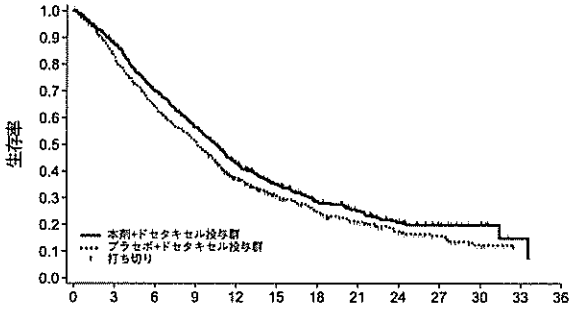
プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌患者1253例を対象に、本剤+ドセタキセルとプラセボ+ドセタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤10mg/kg又はプラセボとドセタキセル75mg/m²（3週間に1回）[注2]を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した（投与の際は、本剤の投与後にドセタキセルを投与）。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

注1）JVCG試験及びREVEL試験において、肺出血のリスク因子を有する患者（胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往歴のある患者等）は組入れ対象から除外した。

注2）ドセタキセルの非小細胞肺癌における国内承認用法・用量：通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m²（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m²とする。

表4）外国臨床試験（REVEL試験）における成績

	本剤+ドセタキセル投与群	プラセボ+ドセタキセル投与群
症例数	628	625
イベント発現例数	428	456
全生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	10.5（9.5-11.2）	9.1（8.4-10.0）
ハザード比（95%信頼区間）	0.857（0.751-0.979）P=0.024	



リスク集団（at risk数）　生存期間（月）

本剤+ドセタキセル投与群	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
プラセボ+ドセタキセル投与群	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0

図5）全生存期間のKaplan-Meier曲線（REVEL試験）

◇がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌

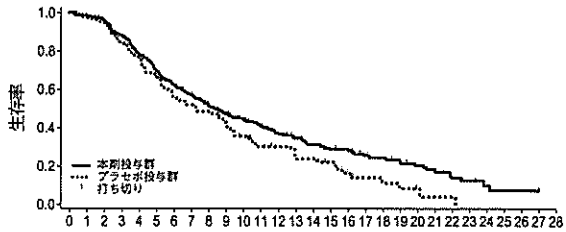
第Ⅲ相無作為化比較試験（国際共同試験：REACH-2試験）[17]

ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者のうち、ベースライン時の血清AFP値が400ng/mL以上の患者[注]292例（日本人症例59例を含む）を対象に、best supportive care（BSC）との併用において本剤とプラセボとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボを2週間に1回投与し、病態の悪化等が認められるまで継続した。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた。

注）局所療法の適応とならない、肝機能の状態がChild-Pugh分類Aの患者が組み入れられた。

表5）国際共同臨床試験（REACH-2試験）における成績

	本剤投与群	プラセボ投与群
症例数	197	95
イベント発現例数	147	74
全生存期間中央値（月）（95%信頼区間）	8.51（7.00-10.58）	7.29（5.42-9.07）
ハザード比（95%信頼区間）	0.710（0.531-0.949）P=0.0199	



リスク集団（at risk数）　生存期間（月）

本剤投与群	197	172	121	87	56	37	26	14	4	0			
プラセボ投与群	95	76	50	36	19	12	4	1	0	0			

図6）全生存期間のKaplan-Meier曲線（REACH-2試験）

【薬効薬理】※

1．作用機序

ラムシルマブはヒトVEGFR-2に対する抗体であり、VEGF-A、VEGF-C及びVEGF-DのVEGFR-2への結合を阻害することにより、VEGFR-2の活性化を阻害する[18]。ラムシルマブは、VEGFR-2の活性化阻害により、内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害し、腫瘍血管新生を阻害すると考えられる[19]。

2．抗腫瘍効果[20-23]

胃癌患者由来の癌組織片、ヒト胃癌由来MKN-45細胞株、結腸・直腸癌由来HT-29、HCT-8、HCT-116及びColo205細胞株、非小細胞肺癌由来HCC827、NCI-H441、NCI-H460、NCI-H292、NCI-H2122及びNCI-H1975細胞株並びに肝細胞癌由来HuH-7細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DC101（マウスVEGFR-2に対する抗体）は腫瘍増殖抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：　ラムシルマブ（遺伝子組換え）（JAN）
Ramucirumab（Genetical Recombination）

本　質：　ラムシルマブは、ヒト血管内皮増殖因子受容体2の細胞外領域に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ラムシルマブは、マウスミエローマ細胞（NS0）により産生される。ラムシルマブは、446個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

注射剤100mg：1バイアル（10mL）
注射剤500mg：1バイアル（50mL）

【主要文献及び文献請求先】※

1）社内資料：ラムシルマブの生殖発生毒性に関する科学的評価
2）社内資料：ラムシルマブの反復投与毒性試験
3）Yamaguchi, K. et al.：Gastric Cancer, 21（6）, 1041（2018）
4）Ueda, S. et al.：The Oncologist, 20（5）, 493（2015）
5）社内資料：胃癌患者におけるラムシルマブ反復投与（パクリタキセル併用）後の薬物動態（第Ⅲ相）
6）社内資料：肝細胞癌患者におけるラムシルマブ反復投与後の薬物動態（第Ⅲ相）
7）社内資料：結腸・直腸癌患者におけるラムシルマブ反復投与（FOLFIRI併用）後の薬物動態（第Ⅲ相）
8）社内資料：日本人非小細胞肺癌患者におけるラムシルマブ反復投与（ドセタキセル併用）後の薬物動態（第Ⅱ相）
9）Chow, L. Q. M. et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., 78（2）, 433（2016）
10）Wang, D. et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., 78（4）, 727（2016）
11）Stein, M. N. et al.：Clin. Pharmacol. Biopharm., 5（4）, 161（2016）
12）Fuchs, C. S. et al.：The Lancet, 383（9911）, 31（2014）
13）Wilke, H. et al.：The Lancet Oncol., 15（11）, 1224（2014）
14）Tabernero, J. et al.：The Lancet Oncol., 16（5）, 499（2015）
15）Yoh, K. et al.：Lung Cancer, 99, 186（2016）
16）Garon, E. B. et al.：The Lancet, 384（9944）, 665（2014）
17）Zhu, A. X. et al.：The Lancet Oncol., 20（2）, 282（2019）
18）社内資料：VEGFリガンドのVEGFR-2への結合に対するラムシルマブの作用
19）社内資料：ラムシルマブの細胞機能に対する作用
20）社内資料：ヒト胃癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果
21）社内資料：ヒト結腸・直腸癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果

22）社内資料：ヒト非小細胞肺癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果
23）社内資料：ヒト肝細胞癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1（医療関係者向け）
受付時間　月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

®：登録商標

製造販売元
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

PV1170JJAP