

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。—

新医薬品の「使用上の注意」の解説

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

抗悪性腫瘍剤 BRAF阻害剤

ゼルボラフ錠240mg

ZELBORAF[®]

ベムラフェニブ錠

【警告】

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤の使用により副作用が認められた場合は、できるだけ速やかに弊社医薬情報担当者にご連絡ください。

はじめに

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

本剤は、2006年11月から海外での開発が開始され、2011年8月に米国においてBRAF V600E変異を有する治癒切除不能又は再発悪性黒色腫を効能・効果として、2012年2月にEU諸国においてBRAF V600変異を有する治癒切除不能又は再発悪性黒色腫を効能・効果として承認されています。なお、本剤は2014年9月現在、米国、EU、オーストラリアをはじめ86の国又は地域で承認されています。

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

薬物動態に関しては、海外において悪性黒色腫患者に本剤960mgを単回経口投与したとき、食後（高脂肪・高カロリー食）投与では絶食時投与と比較して、 C_{max} 、AUCは、2.5倍、4.7倍に増加し、 T_{max} は4時間から8時間に延長しました¹⁾。

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

また、本剤の使用に際しましては、最新版の製品添付文書を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

1) Ribas A., et al. : J Clin Pharmacol, 54 (4) : 368, 2014

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

もくじ

はじめに	1
効能・効果	3
効能・効果に関連する使用上の注意	7
用法・用量	9
用法・用量に関連する使用上の注意	11
警告	15
禁忌（次の患者には投与しないこと）	17
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）	19
2. 重要な基本的注意	21
3. 相互作用	23
4. 副作用	25
(1) 重大な副作用	39
(2) その他の副作用	53
5. 高齢者への投与	55
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	57
7. 小児等への投与	59
8. 適用上の注意	61
9. その他の注意	63

〔効能・効果〕

○*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

<解説>

⇒ 本剤は「*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」において、臨床的有用性が認められ、承認されました。

海外において、化学療法歴のない*BRAF* V600変異を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者を対象とし、ダカルバジン1000mg/m²を3週毎*に静脈内投与する群と本剤1回960mgを1日2回連日経口投与する群を比較した第Ⅲ相非盲検ランダム化比較試験（NO25026試験）を実施した結果、本剤はPFS及びOSで有意な延長が認められました。

本邦においては、*BRAF* V600変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者（化学療法歴の有無は問わず）を対象とし、本剤1回960mgを1日2回連日投与する第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）を実施した結果、本剤の有効性、安全性が確認されました。

*：承認された用法・用量外です。

以下に*BRAF* V600変異を有する悪性黒色腫を対象とした臨床試験の概略を示します。

地域	試験番号 (略号)	相	試験方法	対象	主要評価項目
海外	NO25026 (BRIM3)	Ⅲ	ランダム化 非盲検 実薬対照	化学療法歴のない <i>BRAF</i> V600変異を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者	OS PFS
国内	JO28178	Ⅰ/Ⅱ	非盲検 非対照	<i>BRAF</i> V600変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者（化学療法歴の有無は問わず）	<ステップ1> 初期安全性 <ステップ2> 奏効率 (IRC判定)

PFS：無増悪生存期間、OS：全生存期間、IRC：独立判定委員会

本剤の有効性の検討結果は以下のとおりです。

<日本人における成績>

国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験)

BRAF V600変異を有する^{注1)} 根治切除不能な悪性黒色腫患者11例を対象とし、本剤 1回960mgを 1日 2回空腹時 (投与前 2時間、投与後 1時間絶食) に連日投与する第 I / II 相臨床試験を実施しました。有効性評価の対象となった 8例における奏効率^{注2)} は75.0% (95%信頼区間: 34.9-96.8) でした。

注 1) コンパニオン診断薬として製造販売承認されているコパス®BRAF V600変異検出キットを用いて検査されました。

注 2) RECIST (ver1.1) ガイドラインによる判定 (CR+PR)

<外国人における成績>

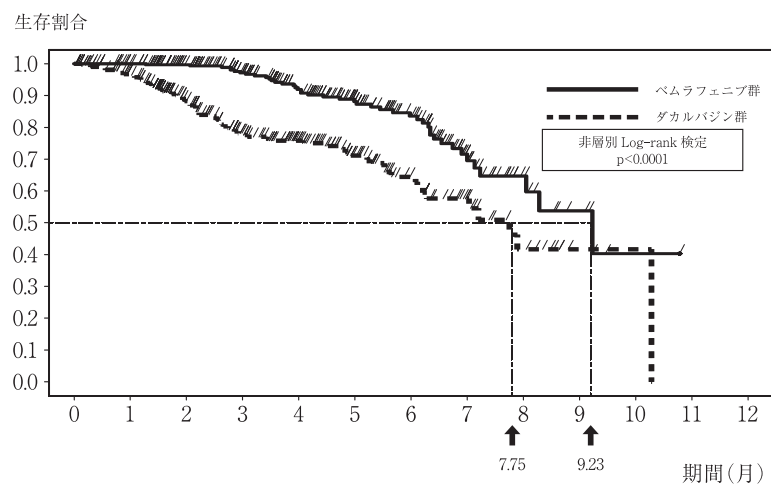
海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験)

化学療法歴のないBRAF V600変異を有する^{注1)} 根治切除不能な III 期/IV 期の悪性黒色腫患者675例を対象とし、ダカルバジン1000mg/m²を 3週毎に投与^{注3)} する群と本剤 1回960mgを 1日 2回連日投与する群を比較した第 III 相非盲検ランダム化比較試験の成績 (2010年12月30日データカットオフ) を以下に示します。

OS解析において、ダカルバジン投与群に対する本剤投与群のハザード比は0.37 (95%信頼区間: 0.26-0.55) であり、Kaplan-Meier法で推定した中央値は、ダカルバジン投与群7.75カ月 (95%信頼区間: 6.28-10.28)、本剤投与群9.23カ月 (95%信頼区間: 8.05-未到達) と、統計学的に有意なOSの延長が確認されました (非層別Log-rank検定、 $p<0.0001$)。

また、PFS解析において、ダカルバジン投与群に対する本剤投与群のハザード比は0.26 (95%信頼区間: 0.20-0.33) であり、Kaplan-Meier法で推定した中央値はダカルバジン投与群1.61カ月 (95%信頼区間: 1.58-1.74)、本剤投与群5.32カ月 (95%信頼区間: 4.86-6.57) と、統計学的に有意なPFSの延長が確認されました (非層別Log-rank検定、 $p<0.0001$)。

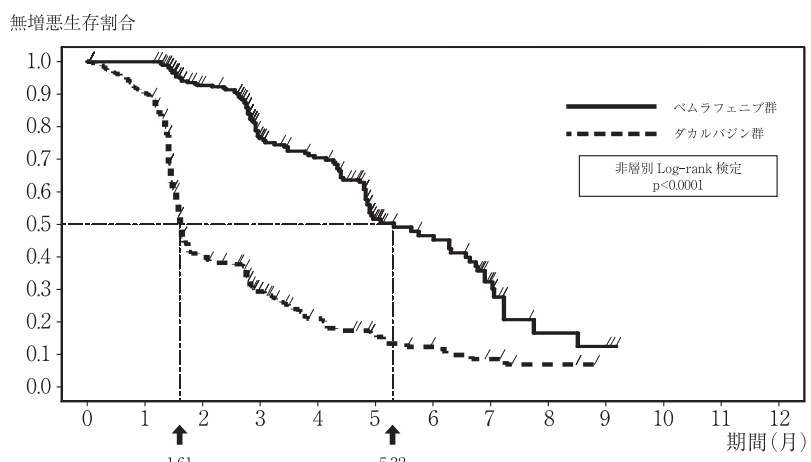
注 3) 承認された用法・用量外です。



<リスク集合の大きさ>

タカルバジン群	336	283	192	137	98	64	39	20	9	1	1	0	0
ペムラフェニブ群	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6	1	0	0

全生存期間 (OS) のKaplan-Meier曲線
(2010年12月30日 カットオフ)



<リスク集合の大きさ>

		1.61											
タカルバジン群	274	213	85	48	28	16	10	6	3	0	0	0	0
ペムラフェニブ群	275	268	211	122	105	50	35	16	4	3	0	0	0

無増悪生存期間 (PFS) のKaplan-Meier曲線
(2010年12月30日 カットオフ)

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*BRAF*遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。

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。

3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

<解説>

- ⇒ 海外臨床試験及び国内臨床試験において、本剤は体外診断薬によりBRAF V600変異が確認された悪性黒色腫患者に対する有効性及び安全性が確認されています。本剤の期待される効果を得るためには、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薬を用いてBRAF V600変異が確認された患者に投与することが重要であるため設定しました。なお、国内第I/II相臨床試験（JO28178試験）においては、体外診断薬として「コバス[®] BRAF V600変異検出キット」が使用されました。

- ⇒ 臨床試験に組み入れられた患者背景や、本剤の有効性及び安全性について十分に理解し、ベネフィット・リスクを踏まえ、慎重に適応患者の選択を行う必要があることから設定しました。

- ⇒ 国内外において、「BRAF遺伝子変異を有する悪性黒色腫」に対する術後補助化学療法としての成績は得られていないことから設定しました。

〔用法・用量〕

通常、成人にはベムラフェニブとして1回960mgを1日2回経口投与する。

<解説>

⇒ 海外第Ⅰ相臨床試験（PLX06-02試験）の用量漸増コホートでは、固形癌患者を対象に1回160～1120mg^{注1)}を1日2回連日経口投与しました。その結果、1回720mgを1日2回投与した被験者1例に用量制限毒性（以下、DLT）（Grade 4の貧血及び好中球減少症、Grade 3の白血球減少症及び血小板減少症）が発現したものの、被験者を追加したところ、DLTを発現した被験者が7例中1例であったため、用量漸増しました。更に1回1120mgを1日2回投与した被験者6例中3例にDLT（Grade 3の皮膚剥脱1例、Grade 3の疲労及び発疹1例、Grade 3の疲労、潮紅、痒痒症及び発疹1例）が認められたため、それ以上の用量漸増は行いませんでした。1回960mgの1日2回投与では、DLTは6例中1例（Grade 3の関節痛、AST増加、ALT増加、血中Al-P増加）であったため、1回960mgの1日2回投与を最大耐用量（以下、MTD）と判断しました。悪性黒色腫Extension コホートでは、用量漸増コホートでMTDと判断した1回960mg、1日2回の用法・用量で連日経口投与し、本剤の有効性に関する結果及び忍容性が確認されました。

その後の海外第Ⅱ相臨床試験（NP22657試験）では、本剤を1回960mg、1日2回の用法・用量で連日経口投与し、本剤の有効性に関する結果及び忍容性が確認されました。更に、海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026試験）では、標準療法であるダカルバジン[®]を対照群として本剤を1回960mg、1日2回の用法・用量で連日経口投与した結果、本剤はPFS及びOSで有意な延長が認められ、本剤の忍容性も確認されました。国内で実施された第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）では、本剤を1回960mg、1日2回の用法・用量で連日経口投与し、本剤の有効性に関する結果及び忍容性が確認されました。

NP22657試験では曝露量と有効性にわずかな関連性が認められ、曝露量と安全性に関連は認められませんでした。JO28178試験と海外試験の薬物動態の結果を比較した結果、日本人で薬物動態の明らかな人種差は認められませんでした。

以上より、*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫における本剤の用法・用量は、成人にはベムラフェニブとして1回960mgの1日2回連日経口投与が妥当であると判断しました。

注1) 承認された用量外です。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

表1：減量・休薬の規定

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

注2) NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

注3) 休薬前に1回720mgに減量されていた場合には1回480mgとする。

注4) 休薬前に1回480mgに減量されていた場合には本剤の投与を中止する。

表2：QT間隔延長に基づく減量・休薬の規定

QT間隔		治療期間中の処置
QTc値が500msを超え、かつ、ベースライン値からの延長が60msを超える場合		投与中止
QTc値が500msを超え、かつ、ベースライン値からの延長が60ms以下の場合	初回発現	休薬 QTc値が500ms以下まで軽快後、1回720mg（1日2回）で投与を再開 ^{注3)}
	2回目発現	休薬 QTc値が500ms以下まで軽快後、1回480mg（1日2回）で投与を再開 ^{注4)}
	3回目発現	投与中止

<解説>

⇒ (1) 一般的な副作用が発現した場合の減量・休薬の規定について

海外の臨床試験において設定されたNCI-CTCAEによる有害事象のGrade判定別の減量・休薬基準に従うことにより、本剤の投与継続が可能でした。また、海外臨床試験と同様の減量・休薬基準を用いた国内臨床試験において、忍容性及び有効性が確認されたことから、日本人においても海外臨床試験及び国内臨床試験の減量・休薬基準に基づき、用法・用量に関連する使用上の注意を設定しました。

減量時の用量は、1段階減量で1回720mg、2段階減量では1回480mgとして設定し、1回480mg未満への減量は許容せず、投与中止としました。国内外の臨床試験においても、同様の減量・休薬基準に従うことにより忍容性が確保可能であることが示されています。

有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫に関しては、本剤投与中及び投与後に定期的に皮膚の状態を観察することにより早期発見が可能であり、外科的切除により管理可能であることから、減量・休薬の必要性はないこととしました。

(2) QT間隔延長が発現した場合の減量・休薬の規定について

国内外臨床試験において、QT間隔延長が認められたことから、QT間隔延長が発現した場合の減量・休薬の規定を設けました。

著しいQTc間隔延長と考えられるQTc値の絶対値（500ms）を減量・休薬又は中止を考慮する基準とし、QTc値が500msを超えた場合には、ベースライン値に比しての延長を評価し、60msを超える場合には本剤の中止を、60ms以下の場合には発現回数に応じた減量・休薬を行うこととしました。

（P. 49「(1) 重大な副作用6」参照）

2. 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けることが望ましい（【薬物動態】の項参照）。

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。

<解説>

- ⇒ 海外臨床試験において、悪性黒色腫患者を対象に本剤960mgを単回経口投与したとき、 T_{max} の中央値は絶食下投与の4時間から食後（高脂肪・高カロリー食）投与で8時間に延長し、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は絶食下投与に比べて食後（高脂肪・高カロリー食）投与時で、それぞれ2.5倍及び4.7倍となったことから設定しました。
- ⇒ 国内外の臨床試験において、他の抗悪性腫瘍剤との併用経験はないことから設定しました。

〔警告〕

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

<解説>

- ⇒ 本剤を含むがん化学療法実施の際の注意事項です。
- 患者の安全確保及び適正使用の観点から、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と経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者にのみ投与される必要があることから設定しました。
- また、本剤の投与にあたって、患者又はその家族に対して治療による副作用等の危険性と期待される効果の双方について十分に説明し、同意を得ていただく必要があることから設定しました。

〔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

<解説>

⇒ 医療用医薬品に一般的な注意事項として設定しました。

〔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)重度の肝機能障害のある患者 [安全性は確立していない。]

(2)QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者 [QT間隔延長が起こるおそれがある。] (「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)

<解説>

⇒ 本剤は、主に肝臓によって代謝されることから、重度の肝機能障害のある患者では、血中濃度が上昇する可能性があります。また、国内外の臨床試験において、肝障害、AST (GOT)、ALT (GPT)、ビリルビン上昇等の副作用が認められていることから設定しました。なお、臨床試験では、投与開始前の血清トランスアミナーゼ値が $2.5 \times \text{ULN}$ (施設基準値上限) 又は総ビリルビン値が $1.5 \times \text{ULN}$ を超えた患者は除外されていました。

(P. 51 「(1) 重大な副作用7」参照)

⇒ 国内外の臨床試験において、QT間隔延長の副作用が認められており、関連疾患の既往を有する患者に対する本剤の使用経験がないため設定しました。

(P. 21 「重要な基本的注意 (3)」、P. 49 「(1) 重大な副作用6」参照)

2. 重要な基本的注意

(1)有棘細胞癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること（「重大な副作用」の項参照）。

(2)皮膚以外の部位に扁平上皮癌があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。

(3)QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤の投与開始前には心電図検査及び電解質測定を行うこと。投与開始前にQTcのベースライン値が500msを超える場合又は補正できない電解質異常が認められる場合には投与を避けること。本剤投与期間中は定期的に心電図検査及び電解質測定を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照）。

(4)肝不全、肝機能障害、黄疸等の肝障害又はALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビンの上昇等があらわれることがあるので、患者の状態に応じて定期的に肝機能検査を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照）。

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

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

<解説>

- ⇒ 海外臨床試験において、有棘細胞癌が認められているため設定しました。定期的に皮膚の状態を確認し、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するように患者指導を行ってください。(P. 39「(1) 重大な副作用1)」参照)
- ⇒ 海外臨床試験及び海外自発報告において、皮膚以外の扁平上皮癌の発現が認められているため設定しました。観察を十分に行い、患者の状態に応じた各種検査(頭頸部検査、胸部CT検査、肛門検査、婦人科検査(女性の場合))を実施することを説明してください。(P. 41「(1) 重大な副作用2)」参照)
- ⇒ 海外臨床試験及び国内臨床試験において、QT間隔延長の発現が認められているため設定しました。投与開始前にQTcのベースライン値が500msを超える場合又は補正できない電解質異常が認められる場合には投与を避けてください。投与期間中は定期的に検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。QT間隔延長に関連する可能性のある自覚症状(頻脈に基づく動悸、めまい、失神)が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導してください。また、本剤投与前、投与期間中は定期的に心電図検査及び電解質測定を受ける必要があることを説明してください。(P. 11「用法・用量に関連する使用上の注意1」、P. 49「(1) 重大な副作用6)」参照)
- ⇒ 海外臨床試験及び国内臨床試験において、肝不全、肝機能検査値の異常、肝障害の発現が認められているため設定しました。患者の状態に応じて定期的に肝機能検査値を測定することを説明してください。(P. 11「用法・用量に関連する使用上の注意1」、P. 51「(1) 重大な副作用7)」参照)
- ⇒ 海外臨床試験及び国内臨床試験において、光線過敏症の発現が認められているため設定しました。外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーン、リップクリームの使用により、日光やUV光線の照射を避けるよう患者を指導してください。
- ⇒ 海外臨床試験でブドウ膜炎等の重篤な眼障害の発現が認められているため設定しました。定期的に眼の異常の有無を確認し、患者自身も眼の異常(霧視、飛蚊症、視力低下、ものが歪んで見える等)の有無を確認していただき、異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導してください。

3.相互作用

本剤はCYP3A4を誘導し、CYP1A2及びCYP2C9を阻害することが示されている。(【薬物動態】の項参照)

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム、 アトルバスタチン、 シンバスタチン 等	CYP3A4の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	CYP3A4の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が誘導され血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP1A2の基質となる薬剤 カフェイン、 テオフィリン 等	CYP1A2の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	CYP1A2の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン 等	CYP2C9の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	ワルファリンの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
QT間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤 イミプラミン、 ピモジド 等	QT間隔延長作用を増強する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。
抗不整脈薬 キニジン、 プロカインアミド、 ジソピラミド、 ソタロール 等		

<解説>

- ⇒ 海外臨床試験で、CYP3A4を誘導、CYP1A2及びCYP2C9を阻害することが示されていることから設定しました。

- ⇒ CYP3A4の基質となる薬剤
海外臨床試験でミダゾラムと本剤を併用した場合、ミダゾラムのAUCが平均39%低下したとの報告があり、CYP3A4を基質とする薬剤の血漿中濃度を低下させる可能性があるため設定しました。

- ⇒ CYP1A2の基質となる薬剤
海外臨床試験で、カフェインと本剤を併用した場合、カフェインのAUCが平均2.6倍増加したとの報告があり、CYP1A2を基質とする薬剤の血漿中濃度が増加する可能性があるため設定しました。

- ⇒ CYP2C9の基質となる薬剤
海外臨床試験において、ワルファリンと本剤を併用した場合、ワルファリンのAUCの増加は生物学的同等性の範囲内であったが、平均18%増加したとの報告があります。治療域の狭いワルファリンのようなCYP2C9を基質とする薬剤の血漿中濃度が増加する可能性があるため設定しました。

- ⇒ QT間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤、抗不整脈薬
本剤はQT間隔延長を引き起こす可能性があり、併用によりQT間隔延長作用を増強させる可能性があるため設定しました。

4. 副作用

<国内臨床試験成績>

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）における安全性評価対象例11例において、11例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、関節痛10例（90.9%）、発疹（湿疹、丘疹等）10例（90.9%）、筋骨格痛7例（63.6%）、脱毛症7例（63.6%）、疲労6例（54.5%）等であった（承認時）。

<海外臨床試験成績>

海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026試験）における安全性評価対象例337例において、329例（97.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹（湿疹、丘疹等）178例（52.8%）、関節痛162例（48.1%）、光線過敏症157例（46.6%）、脱毛症153例（45.4%）、疲労146例（43.3%）等であった（承認時）。

<解説>

⇒ 副作用の発現状況は、国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験) 及び海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験) において認められた副作用を集計しました。

BRAF V600変異を有する悪性黒色腫を対象とした臨床試験の概略

地域	試験番号 (略号)	相	試験方法	対象	安全性評価 対象例数	主要評価項目
国内	JO28178	I / II	非盲検 非対照	BRAF V600変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 (化学療法歴の有無は問わず)	11例 (ステップ1 : 3例、 ステップ2 : 8例)	<ステップ1> 初期安全性 <ステップ2> 奏効率 (IRC判定)
海外	NO25026 (BRIM3)	III	ランダム化 非盲検 実薬対照	化学療法歴のないBRAF V600変異を有する根治切除不能な III 期 / IV 期の悪性黒色腫患者	337例	OS PFS

PFS : 無増悪生存期間、OS : 全生存期間、IRC : 独立判定委員会

次ページ以降に国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験)、海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験) において認められた副作用一覧を示します。

4. 副作用

【副作用発現状況一覧】

	国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験)	海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験)	合計
安全性評価対象症例数	11	337	348
副作用発現症例数 (%)	11 (100)	329 (97.6)	340 (97.7)

副作用名	国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験)	海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験)	合計
	副作用発現症例数 (%)		
皮膚および皮下組織障害	11 (100.0)	320 (95.0)	331 (95.1)
脱毛症	7 (63.6)	153 (45.4)	160 (46.0)
光線過敏性反応	3 (27.3)	132 (39.2)	135 (38.8)
発疹	5 (45.5)	126 (37.4)	131 (37.6)
過角化	2 (18.2)	88 (26.1)	90 (25.9)
癢痒症		74 (22.0)	74 (21.3)
皮膚乾燥		66 (19.6)	66 (19.0)
紅斑	3 (27.3)	45 (13.4)	48 (13.8)
サンバーン		46 (13.6)	46 (13.2)
斑状丘疹状皮疹	5 (45.5)	34 (10.1)	39 (11.2)
日光性角化症		36 (10.7)	36 (10.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (18.2)	29 (8.6)	31 (8.9)
毛孔性角化症		29 (8.6)	29 (8.3)
皮膚病変		26 (7.7)	26 (7.5)
ざ瘡様皮膚炎		17 (5.0)	17 (4.9)
皮膚剥脱	1 (9.1)	15 (4.5)	16 (4.6)
稗粒腫	3 (27.3)	10 (3.0)	13 (3.7)
丘疹性皮疹		13 (3.9)	13 (3.7)
ざ瘡		12 (3.6)	12 (3.4)
皮膚嚢腫		11 (3.3)	11 (3.2)
丘疹		10 (3.0)	10 (2.9)
紅斑性皮疹		9 (2.7)	9 (2.6)
全身性皮疹		8 (2.4)	8 (2.3)
皮膚炎		7 (2.1)	7 (2.0)
毛質異常		7 (2.1)	7 (2.0)
掌蹠角皮症	2 (18.2)	5 (1.5)	7 (2.0)
色素沈着障害		7 (2.1)	7 (2.0)
皮膚肥厚		7 (2.1)	7 (2.0)
蕁麻疹		7 (2.1)	7 (2.0)
結節性紅斑		7 (2.1)	7 (2.0)
湿疹		5 (1.5)	5 (1.4)
毛髪成長異常		5 (1.5)	5 (1.4)
斑状皮疹		5 (1.5)	5 (1.4)
日光皮膚炎		5 (1.5)	5 (1.4)
皮膚腫瘍		4 (1.2)	4 (1.1)
アレルギー性皮膚炎		4 (1.2)	4 (1.1)
多汗症		4 (1.2)	4 (1.1)
寝汗		4 (1.2)	4 (1.1)

副作用名	国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験)	海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験)	合計
	副作用発現症例数 (%)		
皮膚変色		4 (1.2)	4 (1.1)
皮膚疼痛		3 (0.9)	3 (0.9)
休止期脱毛		3 (0.9)	3 (0.9)
苔癬様角化症		3 (0.9)	3 (0.9)
癢痒性皮疹		3 (0.9)	3 (0.9)
皮膚刺激		3 (0.9)	3 (0.9)
皮膚毒性		3 (0.9)	3 (0.9)
顔面腫脹		3 (0.9)	3 (0.9)
光線性皮膚症		2 (0.6)	2 (0.6)
皮下結節	1 (9.1)	1 (0.3)	2 (0.6)
一過性棘融解性皮膚症		2 (0.6)	2 (0.6)
棘融解		2 (0.6)	2 (0.6)
嚢胞性ざ瘡		2 (0.6)	2 (0.6)
水疱		2 (0.6)	2 (0.6)
剥脱性皮膚炎		2 (0.6)	2 (0.6)
発汗障害		2 (0.6)	2 (0.6)
毛髪変色		2 (0.6)	2 (0.6)
間擦疹		2 (0.6)	2 (0.6)
爪変色		2 (0.6)	2 (0.6)
爪線状隆起		2 (0.6)	2 (0.6)
全身性癢痒症		2 (0.6)	2 (0.6)
毛孔性皮疹		2 (0.6)	2 (0.6)
脂漏性皮膚炎		2 (0.6)	2 (0.6)
皮膚潰瘍		2 (0.6)	2 (0.6)
多形紅斑	1 (9.1)		1 (0.3)
剥脱性発疹		1 (0.3)	1 (0.3)
スティーブンス・ジョンソン症候群		1 (0.3)	1 (0.3)
中毒性皮疹		1 (0.3)	1 (0.3)
表皮肥厚		1 (0.3)	1 (0.3)
被角血管腫		1 (0.3)	1 (0.3)
水疱性皮膚炎		1 (0.3)	1 (0.3)
雀卵斑		1 (0.3)	1 (0.3)
全身紅斑		1 (0.3)	1 (0.3)
汗腺炎		1 (0.3)	1 (0.3)
貧毛症		1 (0.3)	1 (0.3)
白斑症		1 (0.3)	1 (0.3)
睫毛眉毛脱落症		1 (0.3)	1 (0.3)
爪の障害	1 (9.1)		1 (0.3)
爪成長異常		1 (0.3)	1 (0.3)
結節性脈管炎		1 (0.3)	1 (0.3)
爪甲離床症		1 (0.3)	1 (0.3)
手掌紅斑		1 (0.3)	1 (0.3)
脂肪織炎		1 (0.3)	1 (0.3)
不全角化		1 (0.3)	1 (0.3)

4. 副作用

副作用名	国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験)	海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験)	合計
	副作用発現症例数 (%)		
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎		1 (0.3)	1 (0.3)
立毛		1 (0.3)	1 (0.3)
炎症後色素沈着変化		1 (0.3)	1 (0.3)
紫斑	1 (9.1)		1 (0.3)
小水疱性皮疹		1 (0.3)	1 (0.3)
酒さ		1 (0.3)	1 (0.3)
痂皮		1 (0.3)	1 (0.3)
脂腺過形成		1 (0.3)	1 (0.3)
脂漏		1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚灼熱感		1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚ジストロフィー		1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚びらん		1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚線維症		1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚亀裂		1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚色素過剰		1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚反応		1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚のつっぱり感		1 (0.3)	1 (0.3)
尋常性白斑		1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	10 (90.9)	203 (60.2)	213 (61.2)
関節痛	10 (90.9)	162 (48.1)	172 (49.4)
筋肉痛	7 (63.6)	36 (10.7)	43 (12.4)
四肢痛		43 (12.8)	43 (12.4)
筋骨格痛		19 (5.6)	19 (5.5)
関節腫脹		12 (3.6)	12 (3.4)
関節炎		11 (3.3)	11 (3.2)
背部痛		9 (2.7)	9 (2.6)
筋骨格硬直		8 (2.4)	8 (2.3)
骨痛		8 (2.4)	8 (2.3)
関節硬直		7 (2.1)	7 (2.0)
筋力低下		5 (1.5)	5 (1.4)
筋痙縮		4 (1.2)	4 (1.1)
関節滲出液		3 (0.9)	3 (0.9)
頸部痛		3 (0.9)	3 (0.9)
変形性関節症		3 (0.9)	3 (0.9)
腱痛		3 (0.9)	3 (0.9)
デュピトラン拘縮		2 (0.6)	2 (0.6)
滑液包炎		2 (0.6)	2 (0.6)
高クレアチン血症		1 (0.3)	1 (0.3)
運動性低下		1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格系胸痛		1 (0.3)	1 (0.3)
リウマチ性障害		1 (0.3)	1 (0.3)
指炎		1 (0.3)	1 (0.3)
関節強直		1 (0.3)	1 (0.3)
関節摩擦音		1 (0.3)	1 (0.3)

副作用名	国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験)	海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験)	合計
	副作用発現症例数 (%)		
関節可動域低下		1 (0.3)	1 (0.3)
四肢不快感		1 (0.3)	1 (0.3)
下肢腫瘤		1 (0.3)	1 (0.3)
単関節炎		1 (0.3)	1 (0.3)
筋緊張		1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格不快感		1 (0.3)	1 (0.3)
筋硬化症		1 (0.3)	1 (0.3)
重感		1 (0.3)	1 (0.3)
軟部組織障害	1 (9.1)		1 (0.3)
滑液嚢腫		1 (0.3)	1 (0.3)
滑膜炎		1 (0.3)	1 (0.3)
腱炎		1 (0.3)	1 (0.3)
腱鞘炎		1 (0.3)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (63.6)	194 (57.6)	201 (57.8)
疲労	4 (36.4)	120 (35.6)	124 (35.6)
末梢性浮腫	2 (18.2)	45 (13.4)	47 (13.5)
発熱	3 (27.3)	36 (10.7)	39 (11.2)
無力症		32 (9.5)	32 (9.2)
疼痛		13 (3.9)	13 (3.7)
乾燥症		12 (3.6)	12 (3.4)
悪寒		10 (3.0)	10 (2.9)
インフルエンザ様疾患		8 (2.4)	8 (2.3)
顔面浮腫		6 (1.8)	6 (1.7)
浮腫		6 (1.8)	6 (1.7)
胸痛		5 (1.5)	5 (1.4)
全身健康状態低下		5 (1.5)	5 (1.4)
倦怠感	3 (27.3)	2 (0.6)	5 (1.4)
小結節		4 (1.2)	4 (1.1)
腫瘤		3 (0.9)	3 (0.9)
粘膜の炎症		2 (0.6)	2 (0.6)
嚢胞		2 (0.6)	2 (0.6)
炎症		2 (0.6)	2 (0.6)
温度変化不耐症		2 (0.6)	2 (0.6)
歩行障害		1 (0.3)	1 (0.3)
過形成		1 (0.3)	1 (0.3)
局所腫脹		1 (0.3)	1 (0.3)
粘膜乾燥		1 (0.3)	1 (0.3)
腫脹		1 (0.3)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2 (18.2)	173 (51.3)	175 (50.3)
皮膚乳頭腫	2 (18.2)	73 (21.7)	75 (21.6)
皮膚有棘細胞癌		65 (19.3)	65 (18.7)
ケラトアカントーマ		37 (11.0)	37 (10.6)
脂漏性角化症		34 (10.1)	34 (9.8)
メラノサイト性母斑		14 (4.2)	14 (4.0)

4. 副作用

副作用名	国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験)	海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験)	合計
	副作用発現症例数 (%)		
棘細胞腫		12 (3.6)	12 (3.4)
乳頭腫		10 (3.0)	10 (2.9)
アクロコルドン		9 (2.7)	9 (2.6)
基底細胞癌		8 (2.4)	8 (2.3)
悪性黒色腫		4 (1.2)	4 (1.1)
眼瞼乳頭腫		4 (1.2)	4 (1.1)
ポーエン病		2 (0.6)	2 (0.6)
血管腫		2 (0.6)	2 (0.6)
皮膚良性新生物		2 (0.6)	2 (0.6)
神経線維腫		2 (0.6)	2 (0.6)
頭蓋内腫瘍出血		1 (0.3)	1 (0.3)
化膿性肉芽腫		1 (0.3)	1 (0.3)
扁桃癌		1 (0.3)	1 (0.3)
肛門性器疣贅		1 (0.3)	1 (0.3)
上皮内癌		1 (0.3)	1 (0.3)
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頸管炎		1 (0.3)	1 (0.3)
異形成母斑		1 (0.3)	1 (0.3)
良性毛包腫瘍		1 (0.3)	1 (0.3)
疣贅状異常角化腫		1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸障害	5 (45.5)	167 (49.6)	172 (49.4)
悪心	2 (18.2)	89 (26.4)	91 (26.1)
下痢	1 (9.1)	73 (21.7)	74 (21.3)
嘔吐	2 (18.2)	36 (10.7)	38 (10.9)
上腹部痛		14 (4.2)	14 (4.0)
腹痛	1 (9.1)	10 (3.0)	11 (3.2)
口内炎	1 (9.1)	8 (2.4)	9 (2.6)
口唇炎		8 (2.4)	8 (2.3)
胃食道逆流性疾患		8 (2.4)	8 (2.3)
便秘		7 (2.1)	7 (2.0)
消化不良		5 (1.5)	5 (1.4)
腹部膨満		5 (1.5)	5 (1.4)
口内乾燥		5 (1.5)	5 (1.4)
腹部不快感		3 (0.9)	3 (0.9)
嚥下障害		3 (0.9)	3 (0.9)
鼓腸		3 (0.9)	3 (0.9)
口唇腫脹		3 (0.9)	3 (0.9)
睇炎		2 (0.6)	2 (0.6)
胃潰瘍		2 (0.6)	2 (0.6)
歯肉出血		2 (0.6)	2 (0.6)
舌炎		2 (0.6)	2 (0.6)
口唇水疱		2 (0.6)	2 (0.6)
口腔内潰瘍形成		2 (0.6)	2 (0.6)
胃腸出血		1 (0.3)	1 (0.3)
食道痛		1 (0.3)	1 (0.3)

副作用名	国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験)	海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験)	合計
	副作用発現症例数 (%)		
腹部硬直		1 (0.3)	1 (0.3)
異常便		1 (0.3)	1 (0.3)
アフタ性口内炎		1 (0.3)	1 (0.3)
口唇症		1 (0.3)	1 (0.3)
小腸炎		1 (0.3)	1 (0.3)
胃障害		1 (0.3)	1 (0.3)
消化器痛		1 (0.3)	1 (0.3)
歯肉障害		1 (0.3)	1 (0.3)
舌痛		1 (0.3)	1 (0.3)
痔核		1 (0.3)	1 (0.3)
口腔内白斑症		1 (0.3)	1 (0.3)
口唇浮腫		1 (0.3)	1 (0.3)
口唇潰瘍		1 (0.3)	1 (0.3)
嚥下痛		1 (0.3)	1 (0.3)
食道炎		1 (0.3)	1 (0.3)
口腔扁平苔癬		1 (0.3)	1 (0.3)
口の錯感覚		1 (0.3)	1 (0.3)
耳下腺腫大	1 (9.1)		1 (0.3)
直腸出血		1 (0.3)	1 (0.3)
レッチング		1 (0.3)	1 (0.3)
舌腫脹		1 (0.3)	1 (0.3)
舌潰瘍		1 (0.3)	1 (0.3)
変色歯		1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害	5 (45.5)	136 (40.4)	141 (40.5)
頭痛	3 (27.3)	48 (14.2)	51 (14.7)
味覚異常	3 (27.3)	45 (13.4)	48 (13.8)
錯感覚		20 (5.9)	20 (5.7)
浮動性めまい		14 (4.2)	14 (4.0)
知覚過敏		13 (3.9)	13 (3.7)
嗜眠		6 (1.8)	6 (1.7)
灼熱感		6 (1.8)	6 (1.7)
末梢性ニューロパチー		6 (1.8)	6 (1.7)
感覚鈍麻		5 (1.5)	5 (1.4)
味覚消失		4 (1.2)	4 (1.1)
末梢性感覚ニューロパチー		4 (1.2)	4 (1.1)
傾眠		3 (0.9)	3 (0.9)
振戦		3 (0.9)	3 (0.9)
注意力障害		2 (0.6)	2 (0.6)
感覚障害		2 (0.6)	2 (0.6)
認知障害		1 (0.3)	1 (0.3)
意識レベルの低下		1 (0.3)	1 (0.3)
脳炎		1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性感覚運動ニューロパチー		1 (0.3)	1 (0.3)
異痛症		1 (0.3)	1 (0.3)

4. 副作用

副作用名	国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験)	海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験)	合計
	副作用発現症例数 (%)		
意識変容状態		1 (0.3)	1 (0.3)
くも膜嚢胞		1 (0.3)	1 (0.3)
運動失調		1 (0.3)	1 (0.3)
異常感覚		1 (0.3)	1 (0.3)
不全片麻痺	1 (9.1)		1 (0.3)
片麻痺		1 (0.3)	1 (0.3)
筋緊張亢進		1 (0.3)	1 (0.3)
筋痙直	1 (9.1)		1 (0.3)
神経痛		1 (0.3)	1 (0.3)
嗅覚錯誤		1 (0.3)	1 (0.3)
多発ニューロパチー		1 (0.3)	1 (0.3)
四肢麻痺		1 (0.3)	1 (0.3)
感覚運動障害		1 (0.3)	1 (0.3)
痙攣性発声障害		1 (0.3)	1 (0.3)
失神		1 (0.3)	1 (0.3)
臨床検査	3 (27.3)	90 (26.7)	93 (26.7)
血中アルカリホスファターゼ増加		28 (8.3)	28 (8.0)
血中ビリルビン増加	1 (9.1)	22 (6.5)	23 (6.6)
体重減少		22 (6.5)	22 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		20 (5.9)	20 (5.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		20 (5.9)	20 (5.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		17 (5.0)	17 (4.9)
血中クレアチニン増加	1 (9.1)	11 (3.3)	12 (3.4)
リンパ球数減少		8 (2.4)	8 (2.3)
心電図QT延長	2 (18.2)	5 (1.5)	7 (2.0)
白血球数減少	1 (9.1)	2 (0.6)	3 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		2 (0.6)	2 (0.6)
肝機能検査異常		2 (0.6)	2 (0.6)
抱合ビリルビン増加		2 (0.6)	2 (0.6)
血中コレステロール増加		2 (0.6)	2 (0.6)
好中球数減少	1 (9.1)	1 (0.3)	2 (0.6)
血中尿素増加		2 (0.6)	2 (0.6)
ヘモグロビン減少		2 (0.6)	2 (0.6)
肝酵素上昇		2 (0.6)	2 (0.6)
血小板数減少		2 (0.6)	2 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇		2 (0.6)	2 (0.6)
血中リン減少		1 (0.3)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ減少		1 (0.3)	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (0.3)	1 (0.3)
血中尿酸増加		1 (0.3)	1 (0.3)
体温上昇		1 (0.3)	1 (0.3)
心電図異常		1 (0.3)	1 (0.3)
心拍数増加		1 (0.3)	1 (0.3)
心拍数不整		1 (0.3)	1 (0.3)

副作用名	国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験)	海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験)	合計
	副作用発現症例数 (%)		
リパーゼ増加		1 (0.3)	1 (0.3)
血中ミオグロビン増加		1 (0.3)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	4 (36.4)	65 (19.3)	69 (19.8)
食欲減退	4 (36.4)	46 (13.6)	50 (14.4)
低カリウム血症		6 (1.8)	6 (1.7)
脱水		4 (1.2)	4 (1.1)
高コレステロール血症		3 (0.9)	3 (0.9)
高カルシウム血症		2 (0.6)	2 (0.6)
成長障害		1 (0.3)	1 (0.3)
体液貯留		1 (0.3)	1 (0.3)
高ナトリウム血症		1 (0.3)	1 (0.3)
高アルカリホスファターゼ血症		1 (0.3)	1 (0.3)
高トリグリセリド血症		1 (0.3)	1 (0.3)
高尿酸血症		1 (0.3)	1 (0.3)
低アルブミン血症		1 (0.3)	1 (0.3)
低ナトリウム血症		1 (0.3)	1 (0.3)
鉄欠乏		1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍崩壊症候群		1 (0.3)	1 (0.3)
眼障害	1 (9.1)	56 (16.6)	57 (16.4)
流涙増加		8 (2.4)	8 (2.3)
結膜炎		7 (2.1)	7 (2.0)
眼乾燥	1 (9.1)	6 (1.8)	7 (2.0)
羞明		7 (2.1)	7 (2.0)
眼充血		6 (1.8)	6 (1.7)
ブドウ膜炎		6 (1.8)	6 (1.7)
眼刺激		5 (1.5)	5 (1.4)
虹彩炎		5 (1.5)	5 (1.4)
霧視		4 (1.2)	4 (1.1)
眼瞼炎		2 (0.6)	2 (0.6)
結膜充血		2 (0.6)	2 (0.6)
複視		2 (0.6)	2 (0.6)
上強膜炎		2 (0.6)	2 (0.6)
眼痛		2 (0.6)	2 (0.6)
眼瞼浮腫		2 (0.6)	2 (0.6)
虹彩毛様体炎		2 (0.6)	2 (0.6)
視力障害		2 (0.6)	2 (0.6)
眼窩浮腫		1 (0.3)	1 (0.3)
霰粒腫		1 (0.3)	1 (0.3)
脈絡膜炎		1 (0.3)	1 (0.3)
眼の炎症		1 (0.3)	1 (0.3)
眼癢痒症		1 (0.3)	1 (0.3)
眼部腫脹		1 (0.3)	1 (0.3)
眼瞼痛		1 (0.3)	1 (0.3)
眼瞼癢痒症		1 (0.3)	1 (0.3)

4. 副作用

副作用名	国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験)	海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験)	合計
	副作用発現症例数 (%)		
中間部ブドウ膜炎		1 (0.3)	1 (0.3)
角膜炎		1 (0.3)	1 (0.3)
黄斑色素沈着		1 (0.3)	1 (0.3)
閃輝暗点		1 (0.3)	1 (0.3)
強膜変色		1 (0.3)	1 (0.3)
潰瘍性角膜炎		1 (0.3)	1 (0.3)
視力低下		1 (0.3)	1 (0.3)
硝子体剥離		1 (0.3)	1 (0.3)
硝子体浮遊物		1 (0.3)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	2 (18.2)	52 (15.4)	54 (15.5)
毛包炎		23 (6.8)	23 (6.6)
せつ		3 (0.9)	3 (0.9)
鼻咽頭炎	1 (9.1)	2 (0.6)	3 (0.9)
口腔カンジダ症		3 (0.9)	3 (0.9)
乳頭腫ウイルス感染		3 (0.9)	3 (0.9)
カンジダ症		2 (0.6)	2 (0.6)
硬結性紅斑		2 (0.6)	2 (0.6)
単純ヘルペス		2 (0.6)	2 (0.6)
膿疱性皮疹		2 (0.6)	2 (0.6)
消化器カンジダ症		1 (0.3)	1 (0.3)
骨髄炎		1 (0.3)	1 (0.3)
肛門膿瘍		1 (0.3)	1 (0.3)
カンジダ性亀頭炎		1 (0.3)	1 (0.3)
気管支炎		1 (0.3)	1 (0.3)
蜂巣炎	1 (9.1)		1 (0.3)
皮膚皮下組織炎		1 (0.3)	1 (0.3)
丹毒		1 (0.3)	1 (0.3)
真菌感染		1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸炎		1 (0.3)	1 (0.3)
歯肉炎		1 (0.3)	1 (0.3)
峯径部感染		1 (0.3)	1 (0.3)
ヘルペスウイルス感染		1 (0.3)	1 (0.3)
帯状疱疹		1 (0.3)	1 (0.3)
麦粒腫		1 (0.3)	1 (0.3)
インフルエンザ	1 (9.1)		1 (0.3)
粘膜感染		1 (0.3)	1 (0.3)
食道カンジダ症		1 (0.3)	1 (0.3)
爪囲炎		1 (0.3)	1 (0.3)
咽頭炎		1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚感染		1 (0.3)	1 (0.3)
皮下組織膿瘍		1 (0.3)	1 (0.3)
足部白癬		1 (0.3)	1 (0.3)
歯膿瘍		1 (0.3)	1 (0.3)
尿路感染		1 (0.3)	1 (0.3)

副作用名	国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験)	海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験)	合計
	副作用発現症例数 (%)		
血管障害	1 (9.1)	29 (8.6)	30 (8.6)
潮紅		16 (4.7)	16 (4.6)
ほてり	1 (9.1)	4 (1.2)	5 (1.4)
リンパ浮腫	1 (9.1)	3 (0.9)	4 (1.1)
血管炎		3 (0.9)	3 (0.9)
高血圧		1 (0.3)	1 (0.3)
蒼白		1 (0.3)	1 (0.3)
血管拡張		1 (0.3)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	1 (9.1)	24 (7.1)	25 (7.2)
貧血	1 (9.1)	11 (3.3)	12 (3.4)
血小板減少症		4 (1.2)	4 (1.1)
好酸球増加症		3 (0.9)	3 (0.9)
リンパ球減少症		3 (0.9)	3 (0.9)
好中球減少症		2 (0.6)	2 (0.6)
鉄欠乏性貧血		1 (0.3)	1 (0.3)
白血球増加症		1 (0.3)	1 (0.3)
汎血球減少症		1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (18.2)	21 (6.2)	23 (6.6)
呼吸困難		6 (1.8)	6 (1.7)
口腔咽頭痛	2 (18.2)	2 (0.6)	4 (1.1)
咳嗽		2 (0.6)	2 (0.6)
鼻出血		2 (0.6)	2 (0.6)
息詰まり		1 (0.3)	1 (0.3)
胸水		1 (0.3)	1 (0.3)
発声障害		1 (0.3)	1 (0.3)
しゃっくり		1 (0.3)	1 (0.3)
鼻嚢胞		1 (0.3)	1 (0.3)
起坐呼吸		1 (0.3)	1 (0.3)
咽頭浮腫		1 (0.3)	1 (0.3)
胸膜痛		1 (0.3)	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎		1 (0.3)	1 (0.3)
鼻漏		1 (0.3)	1 (0.3)
変色痰		1 (0.3)	1 (0.3)
上気道咳症候群		1 (0.3)	1 (0.3)
精神障害	3 (27.3)	19 (5.6)	22 (6.3)
不眠症	3 (27.3)	12 (3.6)	15 (4.3)
性欲障害		2 (0.6)	2 (0.6)
激越		1 (0.3)	1 (0.3)
不安		1 (0.3)	1 (0.3)
抑うつ気分		1 (0.3)	1 (0.3)
幻覚		1 (0.3)	1 (0.3)
リビドー減退		1 (0.3)	1 (0.3)
悪夢		1 (0.3)	1 (0.3)
睡眠障害		1 (0.3)	1 (0.3)

4. 副作用

副作用名	国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験)	海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験)	合計
	副作用発現症例数 (%)		
生殖系および乳房障害		15 (4.5)	15 (4.3)
乳頭痛		5 (1.5)	5 (1.4)
乳房痛		2 (0.6)	2 (0.6)
無月経		1 (0.3)	1 (0.3)
乳房腫瘤		1 (0.3)	1 (0.3)
女性化乳房		1 (0.3)	1 (0.3)
月経遅延		1 (0.3)	1 (0.3)
乳頭障害		1 (0.3)	1 (0.3)
陰嚢嚢胞		1 (0.3)	1 (0.3)
陰嚢紅斑		1 (0.3)	1 (0.3)
外陰嚢胞		1 (0.3)	1 (0.3)
外陰部障害		1 (0.3)	1 (0.3)
肝胆道系障害	4 (36.4)	10 (3.0)	14 (4.0)
高ビリルビン血症		5 (1.5)	5 (1.4)
肝細胞損傷		3 (0.9)	3 (0.9)
肝障害	3 (27.3)		3 (0.9)
胆汁うっ滞		1 (0.3)	1 (0.3)
肝毒性		1 (0.3)	1 (0.3)
肝硬変		1 (0.3)	1 (0.3)
肝機能異常	1 (9.1)		1 (0.3)
肝腫大		1 (0.3)	1 (0.3)
心臓障害		13 (3.9)	13 (3.7)
動悸		3 (0.9)	3 (0.9)
心房細動		2 (0.6)	2 (0.6)
頻脈		2 (0.6)	2 (0.6)
心筋梗塞		1 (0.3)	1 (0.3)
狭心症		1 (0.3)	1 (0.3)
左脚ブロック		1 (0.3)	1 (0.3)
心嚢液貯留		1 (0.3)	1 (0.3)
心膜炎		1 (0.3)	1 (0.3)
心室性期外収縮		1 (0.3)	1 (0.3)
腎および尿路障害	1 (9.1)	8 (2.4)	9 (2.6)
急性腎不全		3 (0.9)	3 (0.9)
腎機能障害	1 (9.1)	1 (0.3)	2 (0.6)
多尿		1 (0.3)	1 (0.3)
蛋白尿		1 (0.3)	1 (0.3)
有痛性排尿困難		1 (0.3)	1 (0.3)
尿失禁		1 (0.3)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症		8 (2.4)	8 (2.3)
転倒		3 (0.9)	3 (0.9)
熱傷		3 (0.9)	3 (0.9)
挫傷		1 (0.3)	1 (0.3)
放射線皮膚損傷		1 (0.3)	1 (0.3)

副作用名	国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験)	海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験)	合計
	副作用発現症例数 (%)		
耳および迷路障害	1 (9.1)	6 (1.8)	7 (2.0)
回転性めまい		5 (1.5)	5 (1.4)
外耳の炎症		1 (0.3)	1 (0.3)
聴覚障害	1 (9.1)		1 (0.3)
聴力低下		1 (0.3)	1 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害		7 (2.1)	7 (2.0)
魚鱗癬		2 (0.6)	2 (0.6)
先天性メラノサイト性母斑		1 (0.3)	1 (0.3)
皮様嚢腫		1 (0.3)	1 (0.3)
表皮母斑		1 (0.3)	1 (0.3)
毛包性角化症		1 (0.3)	1 (0.3)
包茎		1 (0.3)	1 (0.3)
外科および内科処置		4 (1.2)	4 (1.1)
瘢痕切除		1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚新生物切除		1 (0.3)	1 (0.3)
収れん薬療法		1 (0.3)	1 (0.3)
脱毛術		1 (0.3)	1 (0.3)
免疫系障害		4 (1.2)	4 (1.1)
過敏症		2 (0.6)	2 (0.6)
造影剤アレルギー		1 (0.3)	1 (0.3)
薬物過敏症		1 (0.3)	1 (0.3)
内分泌障害		1 (0.3)	1 (0.3)
高プロラクチン血症		1 (0.3)	1 (0.3)

国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験) : MedDRA/J ver.15.1、NCI-CTCAE ver.4.03を用いて集計

海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験) : MedDRA/J ver.15.1、NCI-CTCAE ver.4.0を用いて集計

4. 副作用

(1) 重大な副作用^{注5)}

- 1) 有棘細胞癌：皮膚有棘細胞癌（18.7%）、ケラトアカントーマ（10.6%）、ボーエン病（0.6%）があらわれることがあるので、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。

注5) 海外臨床試験（NO25026試験：2012年2月1日データカットオフ）及び国内臨床試験（JO28178試験）で認められた発現頻度を示した。

<解説>

⇒ 海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026試験）において、有棘細胞癌の有害事象が、本剤投与群337例中92例（27.3%）、ダカルバジン投与群287例中4例（1.4%）に発現しました。有棘細胞癌の発現が認められた場合には切除等の適切な処置を行う必要があるため記載しました。

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

（P. 11「用法・用量に関連する使用上の注意 1」、P. 21「重要な基本的注意（1）」参照）

臨床試験における有棘細胞癌^{*1}の発現状況（有害事象^{*2}）

試験名	国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験		海外第Ⅲ相臨床試験	
	JO28178試験		NO25026試験（追加解析時）	
投与群	本剤		本剤	ダカルバジン ^{*3}
安全性評価対象例数	11		337	287
全Grade	0 (0.0%)		92 (27.3%)	4 (1.4%)
Grade 3	0 (0.0%)		89 (26.4%)	4 (1.4%)
Grade 4	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)
Grade 5	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)

※1 海外第Ⅲ相臨床試験（追加解析）（データカットオフ日：2012年2月1日）では、皮膚有棘細胞癌、ケラトアkantトーマ、ボーエン病を集計しました。

※2 有害事象のGradeは国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第Ⅲ相臨床試験がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。

※3 ダカルバジン投与群は、本剤にクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

海外第Ⅲ相臨床試験（追加解析）における有棘細胞癌発現までの期間（本剤投与群）

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

臨床試験での処置状況

海外第Ⅲ相臨床試験（主要解析）（データカットオフ日：2010年12月30日）の本剤投与群において、有棘細胞癌^{*4}を発現した62例（18.5%）のうち、18例から採取した皮膚病理組織58サンプルを中央病理診断した結果、23サンプル（39.7%）がケラトアkantトーマ、10サンプル（17.2%）がケラトアkantトーマと有棘細胞癌の混合型、2サンプル（3.4%）が有棘細胞癌、23サンプル（39.7%）がその他と判断され、多くは外科的切除により後遺症なく回復しました。なお、休薬又は用量変更を行った患者は5例で、投与を中止した患者は認められませんでした。

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

4. 副作用

(1) 重大な副作用^{注5)}

- 2) 悪性腫瘍（二次発癌）：扁平上皮癌（皮膚以外）（頻度不明^{注6)}）、原発性悪性黒色腫（1.1%）等があることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

注5) 海外臨床試験（NO25026試験：2012年2月1日データカットオフ）及び国内臨床試験（JO28178試験）で認められた発現頻度を示した。

注6) 上記試験以外で認められた事象については頻度不明とした。

<解説>

⇒ 海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026試験）において、有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍の有害事象が、本剤投与群5.9%（20/337例）、ダカルバジン投与群1.0%（3/287例）に認められました。

皮膚以外の扁平上皮癌については、海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026試験）において発現は認められませんでした。ダカルバジン投与群のうち37例が、本剤にクロスオーバーしており、クロスオーバー後の1例に皮膚以外の扁平上皮癌が認められました。

また、他の海外臨床試験（海外第Ⅰ相臨床試験（PLX-06-02試験）、海外臨床薬理試験（NP25158試験））において、本剤投与後の発現が報告されています。なお、本剤投与開始から発現までの期間は、長いもので、投与開始から12～18ヵ月で中枢神経系転移、18～24ヵ月で扁桃癌の発現が各1例認められています。

本剤の投与開始前、投与期間中は、観察を十分に行い、患者の状態に応じて頭頸部検査、胸部CT検査、肛門検査及び婦人科検査（女性の場合）を行い、皮膚以外の扁平上皮癌のモニタリングを行ってください。異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

新規の原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行ってください。

（P. 21「重要な基本的注意（2）」参照）

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

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

※1 有害事象のGradeは国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第Ⅲ相臨床試験がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。

※2 ダカルバジン投与群は、本剤にクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

4. 副作用

(1) 重大な副作用^{注5)}

- 3) アナフィラキシー（頻度不明^{注6)}）、過敏症（0.9%）：アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、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5) 海外臨床試験（NO25026試験：2012年2月1日データカットオフ）及び国内臨床試験（JO28178試験）で認められた発現頻度を示した。

注6) 上記試験以外で認められた事象については頻度不明とした。

<解説>

⇒ 国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験) において、過敏症の有害事象が、11例中 9 例 (81.8%) に発現しました。

海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験) において、過敏症の有害事象が、本剤投与群337例中260例 (77.2%)、ダカルバジン投与群287例中80例 (27.9%) に発現しました。

両試験で発現した事象の多くは、アナフィラキシー反応 (発疹、痒疹症、末梢性浮腫等) に該当する事象であり、最も多く発現した事象は発疹でした。また、他の海外臨床試験 (海外臨床薬理試験 (NP25163試験)) において、重篤なショックが 1 例認められました。

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

(P. 17 【禁忌】 参照)

臨床試験における過敏症の発現状況 (有害事象^{※1})

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

※ 1 有害事象のGradeは国内第 I / II 相臨床試験がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第 III 相臨床試験がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。

※ 2 ダカルバジン投与群は、本剤にクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

4. 副作用

(1) 重大な副作用^{注5)}

- 4) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (0.3%)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis ; TEN) (頻度不明^{注6)})、多形紅斑 (0.3%)、紅皮症 (剥脱性皮膚炎等) (0.9%) : 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、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5) 海外臨床試験 (NO25026試験 : 2012年2月1日データカットオフ) 及び国内臨床試験 (JO28178試験) で認められた発現頻度を示した。

注6) 上記試験以外で認められた事象については頻度不明とした。

<解説>

⇒ 本剤の投与により、皮膚障害があらわれることがあります。

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

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）において、皮膚障害の有害事象が、11例中11例（100％）に発現しました。

海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026試験）において、皮膚障害の有害事象が、本剤投与群337例中250例（74.2％）、ダカルバジン投与群287例中28例（9.8％）に発現しました。

重篤な皮膚障害として皮膚粘膜眼症候群（Grade 3）が、海外第Ⅲ相臨床試験の本剤投与群で1例に発現し、海外市販後に実施されている安全性の確認を目的とした臨床試験（MO25515試験）での発現も報告されました。また、他の海外臨床試験^{※1}において中毒性表皮壊死融解症の発現が認められました。

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

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

臨床試験における皮膚障害の発現状況（有害事象^{※2}）

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

※2 有害事象のGradeは国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第Ⅲ相臨床試験がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。

※3 ダカルバジン投与群は、本剤にクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

4. 副作用

(1) 重大な副作用^{注5)}

- 5) 薬剤性過敏症症候群 (頻度不明^{注6)}) : 初期症状として発疹、発熱が認められ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

注5) 海外臨床試験 (NO25026試験 : 2012年2月1日データカットオフ) 及び国内臨床試験 (JO28178試験) で認められた発現頻度を示した。

注6) 上記試験以外で認められた事象については頻度不明とした。

<解説>

⇒ 海外市販後に実施されている安全性の確認を目的とした臨床試験（MO25515試験）を含む海外臨床試験において、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応の報告があり、症状があらわれた場合には速やかな処置が必要であるため主な症状とともに記載しました。

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

4. 副作用

(1) 重大な副作用^{注5)}

- 6) QT間隔延長 (2.0%) : QT間隔延長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、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注5) 海外臨床試験 (NO25026試験 : 2012年2月1日データカットオフ) 及び国内臨床試験 (JO28178試験) で認められた発現頻度を示した。

<解説>

⇒ 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）において、QT間隔延長の有害事象が、11例中3例（27.3%）に発現しました。発現した事象は心電図QT延長2例、意識消失1例でした。意識消失の1例は担当医師により本剤投与と関連なしと報告されています。

海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026試験）において、QT間隔延長の有害事象が、本剤投与群337例中15例（4.5%）、ダカルバジン投与群287例中4例（1.4%）に発現しました。

QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者については、投与の可否を必要に応じて循環器専門医に相談してください。

本剤投与開始前及び投与期間中は、定期的に心電図検査及び電解質測定を行ってください。

本剤の投与開始前にQTcのベースライン値が500msを超える場合又は補正できない電解質異常が認められる場合には投与を回避してください。

投与期間中は、QT間隔延長に関連する可能性のある自覚症状（頻脈に基づく動悸、めまい、失神）がないか確認してください。

本剤の投与期間中に異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

（P. 11「用法・用量に関連する使用上の注意 1」、P. 19「慎重投与（2）」、P. 21「重要な基本的注意（3）」参照）

臨床試験におけるQT間隔延長^{*1}の発現状況（有害事象^{*2}）

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

※1 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験追加解析では、MedDRA SMQ「トルサード ポイント/QT延長」の広義に該当する有害事象を集計しました。

※2 有害事象のGradeは国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第Ⅲ相臨床試験がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。

※3 ダカルバジン投与群は、本剤にクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

海外第Ⅲ相臨床試験（追加解析）におけるQT間隔延長発現までの期間（本剤投与群）

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

4. 副作用

(1) 重大な副作用^{注5)}

7) 肝不全 (頻度不明^{注6)})、肝機能障害 (2.0%)、黄疸 (頻度不明^{注6)}) : 肝不全、肝機能障害、黄疸等の肝障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注5) 海外臨床試験 (NO25026試験 : 2012年2月1日データカットオフ) 及び国内臨床試験 (JO28178試験) で認められた発現頻度を示した。

注6) 上記試験以外で認められた事象については頻度不明とした。

<解説>

⇒ 国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178試験) において、肝障害の有害事象が、11例中 5 例 (45.5%) に発現しました。

海外第 III 相臨床試験 (NO25026試験) において、肝障害の有害事象が、本剤投与群 337 例中 91 例 (27.0%)、ダカルバジン投与群 287 例中 19 例 (6.6%) に発現しました。本剤投与群で多く認められた肝障害は血中 Al-P 増加、血中ビリルビン増加、ALT 増加、AST 増加及び γ -GTP 増加でした。

海外において薬剤性肝障害^{*1}が認められ、重症例も報告されています^{*2}。

※ 1 薬剤性肝障害 (DILI : Drug Induced Liver Injury)

以下のいずれかの基準に合致し、他の明確な要因がない患者

- ・ ALT の値が ULN の 5 倍以上
- ・ ALP の値が ULN の 2 倍以上
- ・ ALT の値が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンの値が ULN の 2 倍以上

ULN : 施設基準値上限

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

患者の状態に応じて定期的に肝機能検査値を測定してください。

本剤の投与期間中に異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

(P. 11「用法・用量に関連する使用上の注意 1」、P. 19「慎重投与 (1)」、P. 21「重要な基本的注意 (4)」)

臨床試験における肝障害の発現状況 (有害事象^{*3})

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

※ 3 有害事象のGradeは国内第 I / II 相臨床試験がNCI-CTCAE ver.4.03、海外第 III 相臨床試験がNCI-CTCAE ver.4.0、用語は両試験ともMedDRA/J ver.15.1に準拠しました。

※ 4 ダカルバジン投与群は、本剤にクロスオーバー後に発現した有害事象は集計対象外としています。

海外第 III 相臨床試験 (追加解析) における肝障害発現までの期間 (本剤投与群)

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

4. 副作用

(2) その他の副作用^{注5)}

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上又は 頻度不明 ^{注6)}	1～5%未満	1%未満
皮膚	発疹(湿疹、丘疹等)(54.0%)、 光線過敏症(46.0%)、脱毛 症(46.0%)、過角化(25.9%)、 癢痒症(21.8%)、皮膚乾燥、 紅斑、日光性角化症、脂漏 性角化症、手足症候群、毛 孔性角化症、皮膚病変、毛 包炎	ざ瘡様皮膚炎、皮膚剥脱、ざ瘡、メ ラノサイト性母斑、稗粒腫、皮膚囊 腫、全身性皮疹、結節性紅斑、掌蹠 角皮症、色素沈着障害、皮膚炎、皮 膚肥厚、毛質異常、蕁麻疹、日光皮 膚炎、毛髪成長異常、アレルギー性 皮膚炎、寝汗、多汗症、皮膚腫瘤、 皮膚変色	せつ、顔面腫脹、休止 期脱毛、苔癬様角化症、 熱傷、皮膚刺激、皮膚 毒性、皮膚疼痛、脂肪 織炎
耳		回転性めまい	
眼	網膜静脈閉塞(頻度不明 ^{注6)})	ブドウ膜炎、眼充血、流涙増加、眼 乾燥、結膜炎、羞明、眼刺激、霧視	眼痛
筋・骨格	関節痛(49.4%)、筋骨格痛、 四肢痛	筋骨格硬直、関節炎、関節腫脹、背 部痛、筋力低下、筋痙縮	関節滲出液、頸部痛、 変形性関節症、腱痛
血液・凝固		貧血、リンパ球減少、血小板減少、 好中球減少	好酸球増加症、白血球 減少
呼吸器		呼吸困難、咽頭喉頭痛、上気道感染 (鼻咽頭炎、副鼻腔炎、上気道感染等)	
消化器	悪心(26.1%)、下痢(21.3%)、 嘔吐、腹痛	口内炎、逆流性食道炎、口唇炎、便秘、 口内乾燥、消化不良、腹部膨満	鼓腸、口唇腫脹、腹部不 快感、嚥下障害、痔炎
肝臓	血中ビリルビン増加、Al-P 上昇、ALT(GPT)上昇、 AST(GOT)上昇	γ-GTP増加	
心・血管系	ほてり	リンパ浮腫	血管炎、動悸
精神神経系	頭痛、味覚異常、末梢神経 障害、顔面神経麻痺(頻度 不明 ^{注6)})	不眠症、浮動性めまい、知覚過敏、 嗜眠	傾眠、振戦
腎臓		血中クレアチニン増加	急性腎不全
生殖器		乳頭痛	
代謝	食欲減退	低カリウム血症、脱水	高コレステロール血症
その他	疲労(43.7%)、皮膚乳頭腫 (21.6%)、浮腫(全身性浮腫、 末梢性浮腫)、発熱、体重減 少	疼痛、乾燥症、棘細胞腫、悪寒、乳頭腫、 アクロコルドン、インフルエンザ様 疾患、カンジダ症、胸痛、全身健康 状態低下、眼瞼乳頭腫、小結節	ヘルpesウイルス感染、 腫瘤、転倒、乳頭腫ウ イルス感染、膿瘍

注5) 海外臨床試験(No25026試験:2012年2月1日データカットオフ)及び国内臨床試験(JO28178試験)で認められた発現頻度を示した。

注6) 上記試験以外で認められた事象については頻度不明とした。

<解説>

⇒ 海外臨床試験 (NO25026試験) 及び国内臨床試験 (JO28178試験) を統合した集計結果から 3 例 (0.6%) 以上に認められた副作用について記載しました。また、海外臨床試験で発現した事象のうち、海外添付文書に記載のある事象を記載しました。なお、重大な副作用に記載のある事象は重複を避けるため記載していません。

光線過敏症について

国内外臨床試験において、光線過敏症の発現が認められています。外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーン、リップクリームの使用により、日光やUV光線の照射を避けるよう患者を指導してください。

海外第Ⅲ相臨床試験 (追加解析) における光線過敏症発現までの期間 (本剤投与群)

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

ブドウ膜炎等の眼障害について

国内外臨床試験において、ブドウ膜炎等の眼障害が認められています。本剤投与開始前及び投与期間中は、ブドウ膜炎の初期症状 (霧視、眼痛、充血等)、網膜静脈閉塞の初期症状 (急激な視力低下、視野障害、ものが歪んで見える等) がないか確認してください。眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導してください。

海外第Ⅲ相臨床試験 (追加解析) における眼障害 (ブドウ膜炎等) 発現までの期間 (本剤投与群)

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

骨髄抑制について

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

関節痛について

国内外臨床試験において、関節痛が認められています。

海外第Ⅲ相臨床試験 (追加解析) における関節痛の発現までの期間 (本剤投与群)

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

疲労について

国内外臨床試験において、疲労が認められています。

海外第Ⅲ相臨床試験 (主要解析) における疲労の初回発現までの期間 (本剤投与群)

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

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いることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

<解説>

- ⇒ 一般に高齢者では生理機能が低下しており、高齢者への投与にあたっての一般的な注意として設定しました。

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治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

妊娠可能な婦人には、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。
[妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児への影響は認められていないが、最大投与量におけるAUCは臨床曝露量の約1.2倍（ラット）及び約0.5倍（ウサギ）であった。]

(2)授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトの乳汁中への移行は不明であり、授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

<解説>

- ⇒ 本剤の妊娠中の婦人に対する安全性は確立していないことから設定しました。
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊法を用いるよう指導してください。
- ⇒ 本剤のヒト乳汁中への移行性は不明であり、授乳中の投与における安全性は確立していないことから設定しました。
本剤を授乳婦に投与する場合には、授乳を中止するよう指導してください。

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。]

<解説>

⇒ 臨床試験において小児等で使用経験がないことから設定しました。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：

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

<解説>

- ⇒ PTP包装の薬剤に共通した注意事項です。
誤ってPTPシートのまま服用することがないように説明を行ってください。

9. その他の注意

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

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

1) Callahan MK., et al. : N Engl J Med, 367 : 2316, 2012

<解説>

⇒ 39週間毒性試験としてイヌ（ビーグル、雌雄各6例）に900mg/kg/日（450mg/kgを1日2回）で反復経口投与した場合、投与8日目及び37日目で重篤な一般状態悪化（それぞれ2例）が認められたため、本試験を中止しました。一般状態悪化例のうち1例（投与10日目に剖検）の胸骨に中程度の壊死が観察されました。

⇒ 海外における承認取得後において、RAS遺伝子変異を有する慢性骨髄単球性白血病の進行が報告されており、本剤がRAS遺伝子変異を有する悪性腫瘍を進行させる可能性があります。

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

参考

海外での市販後において、潜在的に慢性骨髄単球性白血病（CMML）を発症していたと考えられる BRAF V600E変異を有する76歳の悪性黒色腫患者で、本剤による治療開始後すぐにCMMLの進行が促進（末梢血白血球数と単球数の増加）、本剤の投与中止によって改善した例が報告されています。この白血球細胞でRAS遺伝子変異が同定され、本剤は細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）を逆に活性化し、それにより白血球細胞の増殖を引き起こす可能性が示唆されています¹⁾。

1) Callahan MK., et al. : N Engl J Med, 367 : 2316, 2012



日本標準商品分類番号
874291

規制区分：劇薬 処方箋医薬品 ^{注1)}
貯法：室温保存、吸湿注意(PTP包装のまま保存すること)
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 BRAF阻害剤
ゼルボラフ錠240mg
ZELBORAF®
ベムラフェニブ錠

承認番号	22600AMX01406
薬価収載	2015年2月
販売開始	2015年2月
国際誕生	2011年8月



【警告】
本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【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

【組成・性状】

販売名	ゼルボラフ錠240mg	
成分 (1錠中)	有効成分・含有量	ベムラフェニブ 240mg
	添加物	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三酸化鉄
色・剤形	帯赤白色～だいたい白色のフィルムコーティング錠	
識別コード	VEM	
外形	平面	側面
長径	約19.1mm	
短径	約9.7mm	
厚さ	約7.4mm	
質量	870mg	

【効能・効果】

○BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、BRAF遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 【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。
- 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】

通常、成人にはベムラフェニブとして1回960mgを1日2回経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

表1：減量・休薬の規定

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

注2) NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

注3) 休薬前に1回720mgに減量されていた場合には1回480mgとする。

注4) 休薬前に1回480mgに減量されていた場合には本剤の投与を中止する。

表2：QT間隔延長に基づく減量・休薬の規定

QT間隔	治療期間中の処置	
QTc値が500msを超え、かつ、ベースライン値からの延長が60msを超える場合	投与中止	
QTc値が500msを超え、かつ、ベースライン値からの延長が60ms以下の場合	初回発現	休薬 QTc値が500ms以下まで軽快後、1回720mg(1日2回)で投与を再開 ^{注3)}
	2回目発現	休薬 QTc値が500ms以下まで軽快後、1回480mg(1日2回)で投与を再開 ^{注4)}
	3回目発現	投与中止

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及びAUCが増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けることが望ましい（【薬物動態】の項参照）。
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。

【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) 重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕
- (2) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT間隔延長が起こるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 有棘細胞癌があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること（「重大な副作用」の項参照）。
- (2) 皮膚以外の部位に扁平上皮癌があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
- (3) QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤の投与開始前には心電図検査及び電解質測定を行うこと。投与開始前にQTcのベースライン値が500msを超える場合又は補正できない電解質異常が認められる場合には投与を避けること。本剤投与期間中は定期的に心電図検査及び電解質測定を行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照）。
- (4) 肝不全、肝機能障害、黄疸等の肝障害又はALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビンの上昇等があらわれることがあるので、患者の状態に応じて定期的に肝機能検査を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重大な副作用」の項参照）。
- (5) 光線過敏症があらわれることがあるので、外出時には帽子や衣類等による遮光や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光やUV光線の照射を避けるよう患者を指導すること。
- (6) ブドウ膜炎等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

3. 相互作用

本剤はCYP3A4を誘導し、CYP1A2及びCYP2C9を阻害することが示されている。（【薬物動態】の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4の基質となる薬剤 ミダゾラム、 アトルバスタチン、 シンバスタチン 等	CYP3A4の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	CYP3A4の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が誘導され血漿中濃度が低下する可能性がある。
CYP1A2の基質となる薬剤 カフェイン、 テオフィリン 等	CYP1A2の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	CYP1A2の基質となる薬剤との併用により、併用薬剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C9の基質となる薬剤 ワルファリン 等	CYP2C9の基質となる薬剤と併用する場合、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。	ワルファリンの代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。
QT間隔延長を引き起こすことが知られている薬剤 イミプラミン、 ピモジド 等	QT間隔延長作用を増強する可能性がある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。
抗不整脈薬 キニジン、 プロカインアミド、 ジソピラミド、 ソタロール 等		

4. 副作用

<国内臨床試験成績>

国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）における安全性評価対象例11例において、11例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、関節痛10例（90.9%）、発疹（湿疹、丘疹等）10例（90.9%）、筋骨格痛7例（63.6%）、脱毛症7例（63.6%）、疲労6例（54.5%）等であった（承認時）。

<海外臨床試験成績>

海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026試験）における安全性評価対象例337例において、329例（97.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、発疹（湿疹、丘疹等）178例（52.8%）、関節痛162例（48.1%）、光線過敏症157例（46.6%）、脱毛症153例（45.4%）、疲労146例（43.3%）等であった（承認時）。

(1) 重大な副作用^{※5)}

- 1) **有棘細胞癌**：皮膚有棘細胞癌（18.7%）、ケラトアカントーマ（10.6%）、ボーエン病（0.6%）があらわれることがあるので、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。
- 2) **悪性腫瘍（二次発癌）**：扁平上皮癌（皮膚以外）（頻度不明^{※6)}）、原発性悪性黒色腫（1.1%）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、適切な処置を行うこと。
- 3) **アナフィラキシー**（頻度不明^{※6)}）、**過敏症**（0.9%）：アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、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。
- 4) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（0.3%）、**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis；TEN）**（頻度不明^{※6)}）、**多形紅斑**（0.3%）、**紅皮症（剥脱性皮膚炎等）**（0.9%）：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、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。
- 5) **薬剤性過敏症候群**（頻度不明^{※6)}）：初期症状として発疹、発熱が認められ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 6) **QT間隔延長**（2.0%）：QT間隔延長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、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 肝不全(頻度不明^{注6)})、肝機能障害(2.0%)、黄疸(頻度不明^{注6)})：肝不全、肝機能障害、黄疸等の肝障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注5) 海外臨床試験(No25026試験：2012年2月1日データカットオフ)及び国内臨床試験(JO28178試験)で認められた発現頻度を示した。

注6) 上記試験以外で認められた事象については頻度不明とした。

(2) その他の副作用^{注5)}

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

	5%以上又は頻度不明 ^{注6)}	1~5%未満	1%未満
皮膚	発疹(湿疹、丘疹等)(54.0%)、光線過敏症(46.0%)、脱毛症(46.0%)、過角化(25.9%)、痒疹症(21.8%)、皮膚乾燥、紅斑、日光性角化症、脂漏性角化症、手足症候群、毛孔性角化症、皮膚病変、毛包炎	ざ瘡様皮膚炎、皮膚剥脱、ざ瘡、メラノサイト性母斑、稗粒腫、皮膚嚢腫、全身性皮疹、結節性紅斑、掌蹠角皮症、色素沈着障害、皮膚炎、皮膚肥厚、毛質異常、蕁麻疹、日光皮膚炎、毛髪成長異常、アレルギー性皮膚炎、寝汗、多汗症、皮膚腫瘍、皮膚変色	せつ、顔面腫脹、休止期脱毛、苔癬様角化症、熱傷、皮膚刺激、皮膚毒性、皮膚疼痛、脂肪織炎
耳		回転性めまい	
眼	網膜静脈閉塞(頻度不明 ^{注6)})	ブドウ膜炎、眼充血、流涙増加、眼乾燥、結膜炎、羞明、眼刺激、霧視	眼痛
筋・骨格	関節痛(49.4%)、筋骨格痛、四肢痛	筋骨格硬直、関節炎、関節腫脹、背部痛、筋力低下、筋痙縮	関節滲出液、頸部痛、変形性関節症、腱痛
血液・凝固		貧血、リンパ球減少、血小板減少、好中球減少	好酸球増加症、白血球減少
呼吸器		呼吸困難、咽頭喉頭痛、上気道感染(鼻咽喉炎、副鼻腔炎、上気道感染等)	
消化器	悪心(26.1%)、下痢(21.3%)、嘔吐、腹痛	口内炎、逆流性食道炎、口唇炎、便秘、口内乾燥、消化不良、腹部膨満	鼓腸、口唇腫脹、腹部不快感、嚥下障害、膵炎
肝臓	血中ビリルビン増加、Al-P上昇、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇	γ-GTP増加	
心・血管系	ほてり	リンパ浮腫	血管炎、動悸
精神神経系	頭痛、味覚異常、末梢神経障害、顔面神経麻痺(頻度不明 ^{注6)})	不眠症、浮動性めまい、知覚過敏、嗜眠	傾眠、振戦
腎臓		血中クレアチニン増加	急性腎不全
生殖器		乳頭痛	
代謝	食欲減退	低カリウム血症、脱水	高コレステロール血症

	5%以上又は頻度不明 ^{注6)}	1~5%未満	1%未満
その他	疲労(43.7%)、皮膚乳頭腫(21.6%)、浮腫(全身性浮腫、末梢性浮腫)、発熱、体重減少	疼痛、乾燥症、棘細胞腫、悪寒、乳頭腫、アタロコルドン、インフルエンザ様疾患、カンジダ症、胸痛、全身健康状態低下、眼瞼乳頭腫、小結節	ヘルペスウイルス感染、腫瘍、転倒、乳頭腫ウイルス感染、膿瘍

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いることが多いので、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治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠可能な婦人には、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。[妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児への影響は認められていないが、最大投与量におけるAUCは臨床曝露量の約1.2倍(ラット)及び約0.5倍(ウサギ)であった。]

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトの乳汁中への移行は不明であり、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

薬剤交付時：

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

9. その他の注意

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

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

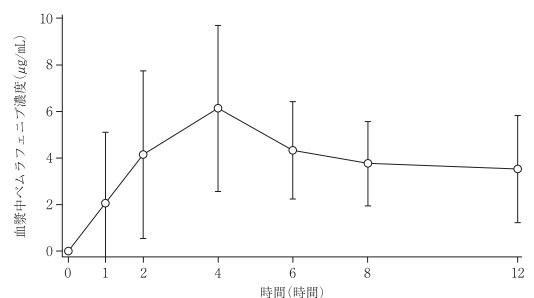
【薬物動態】

1. 血中濃度

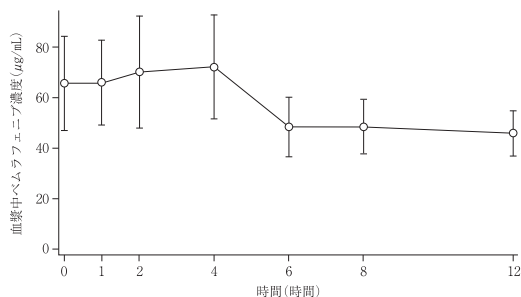
(1) <日本人における成績>²⁾

悪性黒色腫患者9例を対象に本剤960mgを単回経口投与したときの血漿中ベムラフェニブ濃度の推移を以下の図に示した。

また、引き続き15日目まで1回960mgを1日2回反復経口投与した7例の血漿中ベムラフェニブ濃度推移図を示すと共に、薬物動態パラメータを単回投与時(1日目)の結果と併せて表に示した。単回投与時(1日目)と反復投与時(15日目)のAUC、C_{max}から算出した蓄積係数は、それぞれ20.5、16.5を示した。



1日目の血漿中ベムラフェニブ濃度推移(平均値±標準偏差)



15日目の血漿中ベムラフェニブ濃度推移(平均値±標準偏差)

単回又は反復投与時のベムラフェニブの薬物動態パラメータ

		n	AUC ₀₋₁₂ (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)
960mg /回	1 日目	9	46.4 (57.8%)	6.40 (54.9%)	12.7 (18.2%) ^{a)}	3.88 (3.83-5.98)
	15 日目	7	669 (24.2%)	73.3 (28.7%)	60.8 (82.4%) ^{b)}	2.12 (0.900-4.02)

平均値 (CV%)

T_{max} : 中央値 (最小値 - 最大値)

a)n=6、b)n=4

(2) <外国人における成績>³⁾

悪性黒色腫患者52例を対象に本剤240^{注7)}、480、720又は960mgを単回経口投与し、その後15日目まで、1日2回反復経口投与したところ、投与15日目までに多くの症例が定常状態に達していた。単回投与時、反復投与時ともに240mg^{注7)}から960mgの範囲で線形性が認められた。

注7) 承認された用法・用量及び減量・休薬規定外である。

(3) 食事の影響⁴⁾

<外国人における成績>

悪性黒色腫患者15例を対象に本剤960mgを単回経口投与したとき、食後(高脂肪・高カロリー食)投与では絶食時投与と比較して、C_{max}、AUCは、2.5倍、4.7倍に増加し、T_{max}は4時間から8時間に延長した。

2. 分布

ベムラフェニブは、血漿中のアルブミン及びα₁-酸性糖蛋白と結合し、蛋白結合率はいずれも99%以上であった⁵⁾。母集団薬物動態解析によると、悪性黒色腫患者のみかけの分布容積は、90.9L(個体間変動64.8%)であった⁶⁾。

3. 代謝、排泄

<外国人における成績>

悪性黒色腫患者7例を対象に本剤1回960mgを1日2回14日間連日反復投与し、15日目に¹⁴C-ベムラフェニブ960mgを単回経口投与したところ、血漿中放射能の95%がベムラフェニブ、代謝物は5%未満であった。放射能の94%が糞中に排泄され、尿中に排泄されたのは1%未満であった⁷⁾。

ヒト肝ミクロソームでは、ベムラフェニブは主にCYP3A4で代謝された⁸⁾。

4. QT間隔に及ぼす影響⁹⁾

<外国人における成績>

悪性黒色腫患者128例を対象に心電図の中央判定を行った結果、QTcの補正はQTcPが適切であると判断された。サイクル2及びそれ以降にスクリーニング時からのQTcの変化量は、12~15msの延長がみられ、サイクル6 Day 1で15.1ms(上側95%信頼区間: 17.7ms)の延長がみられた(1サイクル: 21日)。

5. 肝機能障害⁶⁾

<外国人における成績>

悪性黒色腫患者458例を対象に母集団薬物動態解析を実施し、肝機能に関連するALT、Al-P、AST、総ビリルビン、肝転

移の有無で共変量探索を実施した結果、これらの変数は共変量として組み込まれなかった。

6. 腎機能障害⁶⁾

<外国人における成績>

悪性黒色腫患者458例を対象に母集団薬物動態解析を実施し、腎機能に関連するクレアチンクリアランスで共変量探索を実施した結果、クレアチンクリアランスは共変量として組み込まれなかった。

**7. 薬物相互作用

<外国人における成績>

悪性黒色腫患者20例を対象に5種のCYP分子種(CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4、CYP2C19、CYP2C9)の基質となるカクテル薬剤を用いて、本剤が各CYP分子種の基質となる薬剤の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す¹⁰⁾。

CYPの各分子種の薬物動態パラメータの幾何平均値の比及びその信頼区間

基質薬	薬物動態パラメータ	併用、非併用時の幾何平均値の比	幾何平均値の比の90%信頼区間
カフェイン (CYP1A2)	AUC _{0-last}	2.56	(2.24-2.93)
	C _{max}	1.05	(0.98-1.13)
デキストロメト ルファン (CYP2D6)	AUC _{0-last}	1.47	(1.21-1.78)
	C _{max}	1.36	(1.07-1.72)
ミダゾラム (CYP3A4)	AUC _{0-last}	0.61	(0.50-0.74)
	C _{max}	0.65	(0.54-0.78)
オメプラゾール (CYP2C19)	AUC _{0-last}	1.13	(0.92-1.37)
	C _{max}	1.17	(0.92-1.49)
S-ワルファリン (CYP2C9)	AUC _{0-last}	1.18	(1.12-1.24)
	C _{max}	1.00	(0.93-1.08)

(カフェインはn=19、他はn=20)

*In vitro*試験において、本剤はP-糖蛋白(P-gp)及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質であること、並びにCYP2C8、P-gp、BCRP及び胆汁酸排泄ポンプ(BSEP)を阻害することが示されている^{11,12)}。

【臨床成績】

1. <日本人における成績>

BRAF V600変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした第I/II相臨床試験(JO28178試験)¹³⁾

BRAF V600変異を有する^{注8)}根治切除不能な悪性黒色腫患者11例を対象とし、本剤1回960mgを1日2回空腹時(投与前2時間、投与後1時間絶食)に連日投与する第I/II相試験を実施した。有効性評価の対象となった8例における奏効率^{注9)}は75.0%(95%信頼区間: 34.9-96.8)であった。

注8) コンパニオン診断薬として製造販売承認されているコバス[®] BRAF V600変異検出キットを用いて検査された。

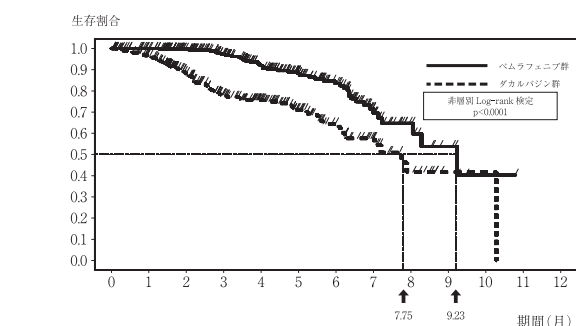
注9) RECIST(ver1.1)ガイドラインによる判定(CR+PR)

**2. <外国人における成績>

未治療のBRAF V600変異を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(NO25026)¹⁴⁾

化学療法歴のないBRAF V600変異を有する^{注8)}根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者675例を対象とし、ダカルバジン1000mg/m²を3週毎に投与^{注10)}する群と本剤1回960mgを1日2回連日投与する群を比較した第Ⅲ相非盲検ランダム化比較試験の成績(2010年12月30日データカットオフ)を以下に示す。

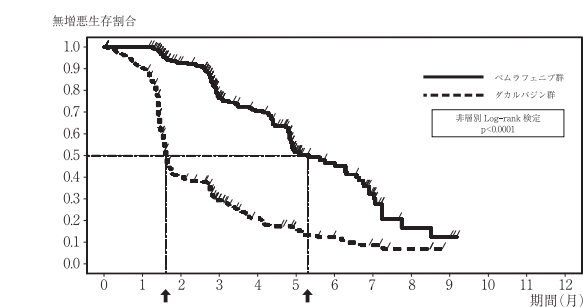
OS解析において、ダカルバジン投与群に対する本剤投与群のハザード比は0.37(95%信頼区間：0.26-0.55)であり、Kaplan-Meier法で推定した中央値は、ダカルバジン投与群7.75カ月(95%信頼区間：6.28-10.28)、本剤投与群9.23カ月(95%信頼区間：8.05-未到達)と、統計学的に有意なOSの延長が確認された(非層別Log-rank検定、 $p < 0.0001$)。また、PFS解析において、ダカルバジン投与群に対する本剤投与群のハザード比は0.26(95%信頼区間：0.20-0.33)であり、Kaplan-Meier法で推定した中央値はダカルバジン投与群1.61カ月(95%信頼区間：1.58-1.74)、本剤投与群5.32カ月(95%信頼区間：4.86-6.57)と、統計学的に有意なPFSの延長が確認された(非層別Log-rank検定、 $p < 0.0001$)。注10)承認された用法・用量外である。



<リスク集合の大きさ>

ダカルバジン群	336	283	192	137	98	64	39	20	9	1	1	0	0
ベムラフェニブ群	336	320	266	210	162	111	80	35	14	6	1	0	0

全生存期間(OS)のKaplan-Meier曲線
(2010年12月30日 カットオフ)



<リスク集合の大きさ>

ダカルバジン群	274	213	85	48	28	16	10	6	3	0	0	0	0
ベムラフェニブ群	275	268	211	122	105	50	35	16	4	3	0	0	0

無増悪生存期間(PFS)のKaplan-Meier曲線
(2010年12月30日 カットオフ)

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果¹⁵⁾

ベムラフェニブは、*in vitro*において、BRAF V600E変異を有するヒト悪性黒色腫由来Colo829及びA375細胞株並びにBRAF V600D変異を有するヒト悪性黒色腫由来WM2664細胞株に対して増殖抑制作用を示した。また、BRAF V600E変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株(LOX、Colo829及びA375)を皮下移植したヌードマウスにおいて、ベムラフェニブ投与による腫瘍増殖抑制作用が示された。

2. 作用機序

ベムラフェニブは、BRAF V600変異(V600E、V600D、V600R、V600K、V600G、V600M)を含む活性化変異型のBRAFキナーゼ活性を阻害することにより¹⁶⁾、BRAF活性化によるMEK及びERKのリン酸化を阻害し、BRAF V600変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられる¹⁵⁾。

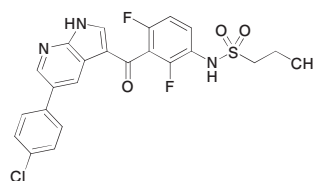
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベムラフェニブ

(Vemurafenib) (JAN)

化学名：N-[3-[5-(4-Chlorophenyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carbonyl]-2,4-difluorophenyl]propane-1-sulfonamide

構造式：



分子式：C₂₅H₁₈ClF₂N₃O₃S

分子量：489.92

性状：白色の粉末又は塊のある粉末である。N, N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、アセトンに溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

融点：約271℃

【承認条件】

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。
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。

【包装】

ゼルボラフ錠240mg：8錠(PTP)×7シート

【主要文献】

- 1) Callahan MK, et al : N Engl J Med, 367 : 2316, 2012
- 2) 社内資料：薬物動態解析報告書(JO28178)
- 3) Grippo JF, et al : Cancer Chemother Pharmacol, 73 (1) : 103, 2014
- 4) Ribas A, et al : J Clin Pharmacol, 54(4) : 368, 2014
- 5) 社内資料：In vitro血漿中タンパク結合・血球移行試験
- 6) 社内資料：母集団薬物動態解析報告書
- 7) 社内資料：ヒトマスバランス試験(NP25158)
- 8) 社内資料：ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた代謝試験
- 9) 社内資料：海外第Ⅱ相臨床試験(NP22657)
- 10) 社内資料：海外臨床薬物相互作用試験(NP22676)
- **11) 社内資料：ヒト排出トランスポーターを介した*in vitro*輸送及び基質輸送阻害試験
- **12) 社内資料：薬物代謝酵素誘導・阻害
- 13) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(JO28178)
- **14) Chapman PB, et al : N Engl J Med, 364 : 2507, 2011
- 15) Yang H, et al : Cancer Res, 70(13) : 5518, 2010
- 16) 社内資料：変異BRAFキナーゼに対する阻害活性

【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。

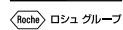
中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
http://www.chugai-pharm.co.jp

** 本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、平成28年2月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

製造販売元



中外製薬株式会社 |
東京都中央区日本橋室町2-1-1



®F. ホフマン・ラ・ロシュ社 (スイス) 登録商標

提携 **Plexxikon**

84011881



中外製薬株式会社 |
東京都中央区日本橋室町2-1-1

