

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 BRAF阻害剤

ベムラフェニブ錠

ゼルボラフ[®]錠 240mg

ZELBORAF[®] Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1錠中 ベムラフェニブ 240mg
一般名	和名：ベムラフェニブ（JAN） 洋名：Vemurafenib（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年12月26日 薬価基準収載年月日：2015年2月24日 販売開始年月日：2015年2月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/

本 I F は 2020 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

I F利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fについては、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。（2018年10月改訂）

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性..... 1
3. 製品の製剤学的特性..... 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性..... 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要..... 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名..... 5
2. 一般名..... 5
3. 構造式又は示性式..... 5
4. 分子式及び分子量..... 5
5. 化学名（命名法）又は本質..... 5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法..... 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形..... 8
2. 製剤の組成..... 8
3. 添付溶解液の組成及び容量..... 8
4. 力価..... 9
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 9
6. 製剤の各種条件下における安定性..... 9
7. 調製法及び溶解後の安定性..... 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性..... 9
10. 容器・包装..... 9
11. 別途提供される資材類..... 10
12. その他..... 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 11
2. 効能又は効果に関連する注意..... 11
3. 用法及び用量..... 11
4. 用法及び用量に関連する注意..... 11
5. 臨床成績..... 13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..... 19
2. 薬理作用..... 19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移..... 25
2. 薬物速度論的パラメータ..... 29
3. 母集団（ポピュレーション）解析..... 29
4. 吸収..... 30
5. 分布..... 30
6. 代謝..... 31
7. 排泄..... 32
8. トランスポーターに関する情報..... 32
9. 透析等による除去率..... 33
10. 特定の背景を有する患者..... 33
11. その他..... 33

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由..... 34
2. 禁忌内容とその理由..... 34
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... 34
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... 34
5. 重要な基本的注意とその理由..... 34
6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... 35

7. 相互作用	37	2. その他の参考文献	65
8. 副作用	38		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	56	XII. 参考資料	
10. 過量投与	56	1. 主な外国での発売状況	66
11. 適用上の注意	56	2. 海外における臨床支援情報	66
12. その他の注意	57		
IX. 非臨床試験に関する項目		XIII. 備考	
1. 薬理試験	58	その他の関連資料	69
2. 毒性試験	59		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	62		
2. 有効期間	62		
3. 包装状態での貯法	62		
4. 取扱い上の注意	62		
5. 患者向け資材	62		
6. 同一成分・同効薬	62		
7. 国際誕生年月日	62		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	62		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容	62		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	62		
11. 再審査期間	62		
12. 投薬期間制限に関する情報	63		
13. 各種コード	63		
14. 保険給付上の注意	63		
XI. 文献			
1. 引用文献	64		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゼルボラフ®錠 240mg（一般名ベムラフェニブ、以下ゼルボラフ）は、F. Hoffmann-La Roche 社（以下 Roche 社）及び Plexxikon Inc.が共同開発した、V600 遺伝子変異を有する BRAF（BRAF V600）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ある。BRAF の 600 番目のコドンに変異が生じている癌細胞^{注1)}の場合、BRAF キナーゼは恒常的に活性化されており、その下流に位置する MEK 及び ERK を恒常的に活性化させると推定される¹⁾。そのため、MEK 及び ERK を介した下流のシグナル伝達制御に異常が生じ、細胞に異常な増殖と長期生存を引き起こすと考えられている。

ゼルボラフは BRAF V600 キナーゼを強力かつ選択的に阻害することにより²⁾、癌細胞の増殖抑制や細胞死を誘導し抗腫瘍効果を発揮することから³⁾、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫に対する治療薬として開発された。

海外では、化学療法歴のない BRAF V600 変異を有する根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（NO25026 試験）⁴⁾において、ゼルボラフは対照薬群に対し全生存期間及び無増悪生存期間を有意に延長し、奏効率にも有意差が認められた。また、化学療法歴のある BRAF V600 変異を有する根治切除不能なⅣ期の悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（NP22657 試験）⁵⁾及び海外第Ⅰ相臨床試験（PLX06-02 試験）⁶⁾の BRAF V600 変異を有する転移性悪性黒色腫患者を対象とした Extension コホートでも、ゼルボラフの同様の有効性を示唆する結果が得られている。更に、これらの臨床試験において、ゼルボラフの忍容性も確認された⁵⁻⁷⁾。

また、国内で実施された 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）⁸⁾の結果から、日本人における有効性及び忍容性も確認されている。

海外臨床試験の成績に基づき、Roche 社は 2011 年 4 月に米国における承認申請を行い、2011 年 8 月に BRAF V600E 変異を有する治療切除不能又は再発悪性黒色腫に対する治療薬として承認された。また EU 諸国では 2012 年 2 月に BRAF V600 変異を有する治療切除不能又は再発悪性黒色腫に対する治療薬として承認され、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る。

本邦では、2014 年 12 月、「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫^{注2)}」の効能又は効果で承認された。

注 1) BRAF 遺伝子変異は、600 番目のアミノ酸残基のバリンがグルタミン酸（V600E）へ置換することが 90% 以上と最も多く、その他リジン（V600K）、アスパラギン酸（V600D）、アルギニン（V600R）などへの置換も報告されている。海外の報告によると、BRAF V600E 変異は全固形癌の約 8% でみられ、転移性悪性黒色腫では約 50%、甲状腺癌では 30~70%、卵巣癌では 30%、結腸・直腸癌では 10% の割合で認められている⁹⁻¹⁰⁾。

注 2) BRAF V600 変異発現腫瘍を特定するゼルボラフのコンパニオン診断薬として、コバス® BRAF V600 変異検出キットが 2014 年 12 月に承認されている。

2. 製品の治療学的特性

1. ゼルボラフは、BRAF V600 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ある。

（「VI-2（1）作用部位・作用機序」参照）

2. ゼルボラフは BRAF V600 キナーゼを阻害することにより、腫瘍細胞増殖を抑制することが示された。（*in vitro*、マウス）

（「VI-2（2）薬効を裏付ける試験成績」参照）

3. ゼルボラフは、化学療法歴のない BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者を対象とした NO25026 試験（BRIM3 試験）において、無増悪生存期間は 5.32 ヶ月、全生存期間は 9.23 ヶ

月であった（2010年12月30日データカットオフ）。
 （「V-5（7）その他」参照）

4. ゼルボラフは、前治療歴のある BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者を対象とした NP22657 試験 (BRIM2 試験) において、奏効率 52.3% (完全奏効率 2.3%、部分奏効率 50.0%) を示した。
 （「V-5（4）検証的試験」参照）

5. ゼルボラフは、1日2回経口投与する製剤である。
 （「V-3（1）用法及び用量の解説」参照）

6. 副作用

<重大な副作用>

有棘細胞癌、悪性腫瘍（二次発癌）、アナフィラキシー、過敏症、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）、薬剤性過敏症症候群、QT 間隔延長、肝不全、肝機能障害、黄疸、急性腎障害が報告されている。

<その他の副作用>

発現率 5%以上の副作用として、発疹（湿疹、丘疹等）、光線過敏症、脱毛症、過角化、そう痒症、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、関節痛、筋骨格痛、四肢痛、悪心、下痢、嘔吐、腹痛、血中ビリルビン増加、Al-P 上昇、ALT 上昇、AST 上昇、ほてり、頭痛、味覚異常、末梢神経障害、食欲減退、疲労、皮膚乳頭腫、浮腫（全身性浮腫、末梢性浮腫）、発熱、体重減少が報告されている。
 （「VIII-8. 副作用」参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I-6. RMP の概要」参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・ゼルボラフ錠 240mg 適正使用ガイド ・ゼルボラフ錠 240mg 患者ハンドブック （「XIII-その他の関連資料」参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	・「薬価基準等の一部改正について」等の一部改正等について（平成 30 年 3 月 26 日 保医発 0326 第 8 号） （「X-14. 保険給付上の注意」参照）

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「BRAF^{V600} 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」*を予定効能又は効果として 2012 年 9 月 13 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品に指定（指定番号：(24 薬) 第 287 号）を受けている。
 ※承認された効能又は効果：BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の使用前に医療施設及び医師要件の確認及び本剤に関する情報提供をおこない、適正使用を確保するため、流通管理を実施している。

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
有棘細胞癌	<i>RAS</i> 遺伝子変異を有する悪性	なし
有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍	腫瘍の進行 顔面神経麻痺	
肝障害	骨髄抑制	
光線過敏症	消化管ポリープ	
QT 間隔延長		
皮膚障害		
過敏症		
眼障害（ブドウ膜炎等）		
放射線毒性の増強		
急性腎障害		
1. 2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
(1) 個別症例の収集・評価
(2) 研究報告：文献収集及び評価
(3) 外国措置報告：海外における措置情報の収集及び評価
(4) 重篤有害事象（死亡を含む）の定期的シグナル検出及び評価
追加の医薬品安全性監視活動
(1) <i>BRAF</i> 遺伝子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特定使用成績調査
(2) vemurafenib の <i>BRAF</i> V600 変異を有する治癒切除不能・再発メラノーマ患者を対象とした第 I/II 相臨床試験（試験番号 JO28178）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
(1) 添付文書の作成（改訂）
(2) 患者向医薬品ガイドの作成（改訂）
追加のリスク最小化活動
(1) 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド）
(2) 患者への情報提供（患者向ハンドブック）

悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績
調査

vemurafenib の BRAF V600 変異を有する
治癒切除不能・再発メラノーマ患者を対象
とした第 I/II 相臨床試験（試験番号
JO28178）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゼルボラフ[®]錠 240mg

(2) 洋名

ZELBORAF[®] Tablets 240mg

(3) 名称の由来

ZELBORAF：本剤の標的タンパク質である BRAF に由来する。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ベムラフェニブ（JAN）

(2) 洋名（命名法）

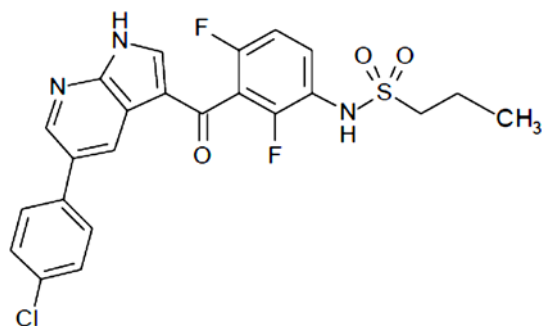
Vemurafenib（JAN）

vemurafenib（INN）

(3) ステム

–rafenib：Raf kinase inhibitors

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₁₈ClF₂N₃O₃S

分子量：489.92

5. 化学名（命名法）又は本質

N-{3-[5-(4-Chlorophenyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-carbonyl]-2,4-difluorophenyl}propane-1-sulfonamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

RO5185426-000

PLX4032

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末又は塊のある粉末である。

(2) 溶解性

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。

有機溶媒に対する溶解性 (25°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL)
アセトン	4.8
アセトニトリル	n.d.*
ジクロロメタン	0.9
<i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド	511.8
ジメチルスルフォキシド	151.0
エタノール	0.8
エチル酢酸	0.9
n-ヘプタン	0.5
メタノール	1.0
イソプロピル酢酸	n.d.*
テトラヒドロフラン	41.4

*検出されず

水性溶媒に対する溶解性 (37°C)

溶媒	溶解度 (mg/mL)
水	<0.00026
人工胃酸	0.0001
人工腸液	0.0001
空腹時人工腸液	0.0019
食餌人工腸液	0.0122

(3) 吸湿性

非吸湿性である。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 271°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa (酸性) = 7.9 及び 11.1

(6) 分配係数

Log P (水) : 3.0

(7) その他の主な示性値

旋光性：光学異性体は存在しない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	36 箇月	ポリエチレン袋に入れ、 金属ドラムで保存	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	6 箇月	ポリエチレン袋に入れ、 金属ドラムで保存	変化なし
苛酷試験（光）	総照度 120 万 lx・hr、 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²		—	変化なし

試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、物理的性状、定量法。ただし、苛酷試験（光）の試験項目は、純度試験、定量法。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（スペクトルの比較）

液体クロマトグラフィー（ピークの保持時間）

定 量 法：液体クロマトグラフィー

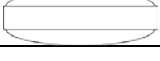
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ゼルボラフ錠 240mg	
色調	帯赤白色～だいたい白色	
外形	表面	
	裏面	
	側面	
長径	約 19.1mm	
短径	約 9.7mm	
厚さ	約 7.4mm	
質量	870mg	

(3) 識別コード

VEM (表示部位：錠剤表面)

(4) 製剤の物性

製剤均一性：質量偏差試験を行うとき、適合する。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ゼルボラフ錠 240mg
有効成分	1錠中 ベムラフェニブ 240mg
添加物	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、三二酸 化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分由来の類縁物質 等

6. 製剤の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	36 箇月	アルミニウムブリスター包装	変化なし
加速試験		40℃/75%RH	6 箇月	アルミニウムブリスター包装	変化なし
苛酷試験	光	総照度 120 万 lx・hr、 総近紫外放射エネルギー200W・h/m ²		—	変化なし
	高温・低湿度	60℃/10%RH	14 日間	褐色ガラス瓶 (開放) に保存	変化なし
	高温・高湿度	60℃/85%RH	14 日間	褐色ガラス瓶 (開放) に保存	水分量、Form II 結晶量の増加及び溶出性の低下が認められた。

試験項目：性状、純度試験、水分、溶出性、物理的形状、定量法。ただし、苛酷試験（高温・低湿度及び高温・高湿度）の試験項目は、純度試験、水分、溶出性、物理的形状、定量法。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

方法：溶出試験法（パドル法）

条件：回転数 75 回転/分

試験液 1.0%臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムを含む 50mmol/L リン酸緩衝液 (pH6.8) 900mL

測定：紫外可視吸光度測定法

規格：45 分間の Q 値 80%

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

56 錠 (PTP8 錠×7)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP :

片面 延伸ポリアミド／アルミニウム／ポリ塩化ビニルラミネート

片面 アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

5.3 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

<解説>

5.1 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る。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等を用いて *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」が使用された。

5.2 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た。

5.3. 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た。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5 (3) 用量反応探索試験」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

表 1：減量・休薬の規定

NCI-CTCAE ^{注1)} による Grade 判定		治療期間中の処置
Grade 1 又は忍容可能な Grade 2		減量・休薬不要
忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	初回発現	休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 720mg (1 日 2 回) で投与を再開 ^{注2)}
	2 回目発現	休薬

		Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 480mg (1 日 2 回) で投与を再開 ^{注 3)}
	3 回目発現	投与中止
Grade 4	初回発現	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 480mg (1 日 2 回) で投与を再開 ^{注 3)}
	2 回目発現	投与中止

注 1) NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

注 2) 休薬前に 1 回 720mg に減量されていた場合には 1 回 480mg とする。

注 3) 休薬前に 1 回 480mg に減量されていた場合には本剤の投与を中止する。

表 2：QT 間隔延長に基づく減量・休薬の規定

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

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

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。

<解説>

7.1 減量・休薬の規定について

(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あった。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、用法及び用量に関連する注意を設定した。

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る。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た。（「VIII-8（1）」

重大な副作用と初期症状」参照)

7.2 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 7.5 時間に延長し、 C_{max} 及び AUC_{inf} 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 4.6 倍となったことから設定した。

7.3 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た。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

地域	試験番号 (略名)	相	試験方法	対象患者	登録例数	主要評価 項目	資料 区分
海外	NO25026 (BRIM3)	III	ランダム化 非盲検 実薬対照	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	本剤：337 ダカルバジン： 338	全生存期間 無増悪生存期間	評価
	NP22657 (BRIM2)	II	非盲検 非対照	BRAF V600 変異を 有する前治療歴がある 根治切除不能な IV 期の 悪性黒色腫患者	132	奏効率 (独立評価委員会 判定)	評価
	PLX06-02	I	非盲検 非対照	BRAF V600 変異を 有する転移性悪性黒色腫 患者*1	32*1	奏効率 奏効率 (未確定*2) 安全性 薬物動態	評価
	PLX102-01P	I	ランダム化 非盲検 非対照	健康成人	18	薬物動態	評価
	NP25163	I	ランダム化 非盲検 非対照	BRAF V600 変異を 有する前治療歴がある 治癒切除不能な III 期/IV 期 の転移性悪性黒色腫患者	52	薬物動態	評価
	NP22676	I	非盲検	BRAF V600 変異を 有する前治療歴がある 又は前治療歴のない IV 期 の転移性悪性黒色腫患者	25	薬物動態 (薬物相互作用)	評価
	NP25396	I	ランダム化 非盲検	BRAF V600 変異を 有する前治療歴がある 又は前治療歴のない IV 期 の転移性悪性黒色腫患者	15	薬物動態 (食事の影響)	評価
	NP25158	I	非盲検 非対照	BRAF V600 変異を有する 前治療歴がある又は 前治療歴のない治癒切除 不能な III 期/IV 期の転移性 悪性黒色腫患者	7	薬物動態 (吸収・分布・ 代謝・排泄の マスバランス)	評価
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	<ステップ 1> 3 <ステップ 2> 8	<ステップ 1> 初期安全性 <ステップ 2> 奏効率 (独立評価 委員会判定)	評価

*1：悪性黒色腫 Extension コホートの登録例数

*2：すでに実施された試験や公表論文との一貫性を確保するため、データベース固定後に奏効率 (未確定・主治医判定) を主要評価項目として追加

(2) 臨床薬理試験

<外国人における成績>

PLX06-02 試験 (用量漸増コホート)⁶⁾

目的：固形癌患者に本剤を投与した際の安全性、薬物動態及び最大耐量の検討

試験デザイン：非盲検非対照試験

実施国：米国、オーストラリア

対象：固形癌患者 109 例

投与方法：1 回 160～1,120mg を 1 日 2 回経口投与

試験結果：1 回 720mg 1 日 2 回投与した被験者 1 例に用量制限毒性 (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) が認められ、更に 1,120mg 1 日 2 回投与した被験者 3 例に用量制限毒性 (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、そう痒症及び発疹 1 例) が認められたため、それ以上の用量漸増は行わなかった。960mg 1 日 2 回投与における用量制限毒性は 6 例中 1 例 (Grade 3 の関節痛、AST 増加、ALT 増加、血中 ALP 増加) であったため、960mg 1 日 2 回投与を最大耐量と判断した。本剤の 960mg 1 日 2 回投与では悪性黒色腫患者対象 Extension コホートに登録された 1 例が治験薬に関連した毒性で治験を中止したが、概ね忍容性が認められた。

※承認された効能又は効果は「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」である。

※承認された用法及び用量は「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。」である。減量・休薬の規定については「V-3. 用法及び用量」参照。

<外国人における成績>

NP22657 試験⁵⁾

目的：本剤の QT 間隔への影響の検討 (副次的目的)

試験デザイン：非盲検非対照試験

実施国：米国、オーストラリア

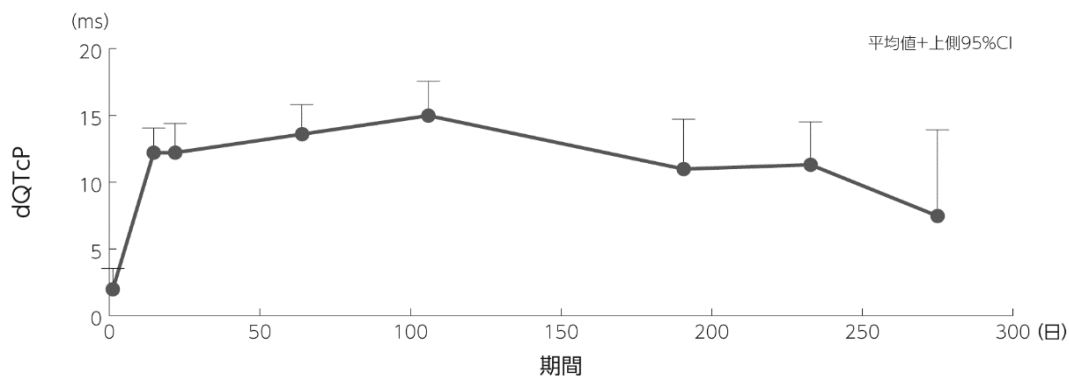
対象：*BRAF* V600 変異を有する前治療歴がある IV 期の転移性悪性黒色腫患者 128 例

試験方法：本剤 1 回 960mg を 1 日 2 回、15 日間反復投与した。スクリーニング時に投与前と、投与後 2、4、6、8 時間の 5 ポイントで心電図を測定し、サイクル 1 の 1 日目と 15 日目も同様の 5 ポイントで測定した。更にサイクル 2、4、6、10 の 1 日目の投与前、投与後 4 時間の 2 ポイント、サイクル 10 以降は 1 サイクル 3 週とし 6 週間隔 (サイクル 12、14、16) で 1 日目の投与前の 1 ポイントで心電図を測定した。(1 サイクル：21 日)

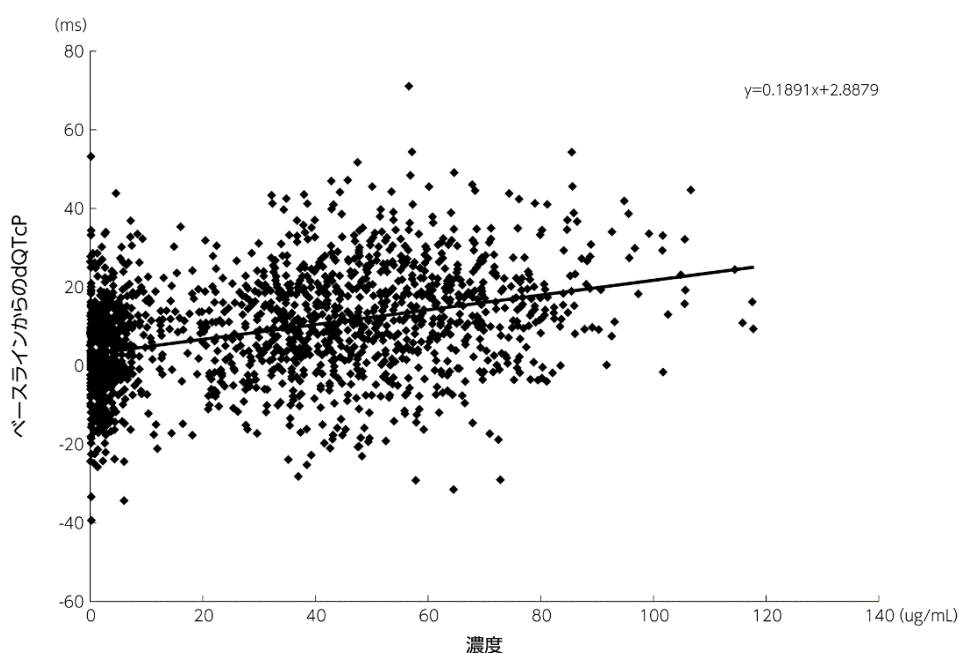
試験結果：心拍数変動、PR 間隔、QRS 間隔及び U 波の形態には臨床的意義のある影響はみられなかったが、T 波の形態異常が 19 例 (14.8%) にみられた。

サイクル 2 及びそれ以降に QTcP (試験集団から求められた補正式によって求めた QT 間隔) のベースライン値からの変化量 (dQTcP) の 12～15ms の延長がみられ、サイクル 6 の 1 日目で 15.1ms (上側 95%信頼区間：17.7ms) の延長がみられた。dQTcP と血漿中ベムラフェニブ濃度の関連性を検討したところ、濃度依存的に QTc 間隔延長を引き起こすことが示唆された。なお、QTcP が 500ms より延長した被験者が 2 例、ベースラインから 60ms より延長した被験者は 1 例であった。

平均 dQTcP の経時的推移



個々の dQTcP と個々の血漿中ベムラフェニブ濃度の相関



(3) 用量反応探索試験

「V-5 (2) 臨床薬理試験」参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<外国人における成績>

N025026 試験^{4, 7)}

目 的：本剤の有効性及び安全性の検討

試験デザイン：第Ⅲ相非盲検実薬対照ランダム化比較試験

実施国：米国、ドイツ、英国、オーストラリア、フランス、イタリア、カナダ、ニュージーランド、スウェーデン、オランダ、イスラエル、スイス

対 象：化学療法歴のない BRAF V600 変異を有する^{注1)} 根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者 675 例

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

試験方法：本剤群 (337 例)：本剤 1 回 960mg を 1 日 2 回連日経口投与

ダカルバジン群 (338 例)：ダカルバジン 1,000mg/m² を 3 週間隔で点滴静注^{注2)}

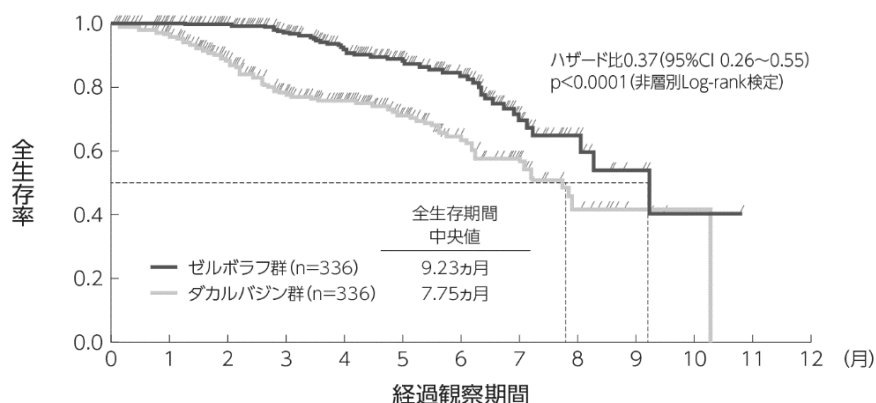
注2) 承認された用法及び用量外である。

主要評価項目：無増悪生存期間、全生存期間

副次的評価項目：奏効率、奏効期間、奏効までの期間、安全性 等

試験結果：有効性；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、 $p < 0.0001$)。

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



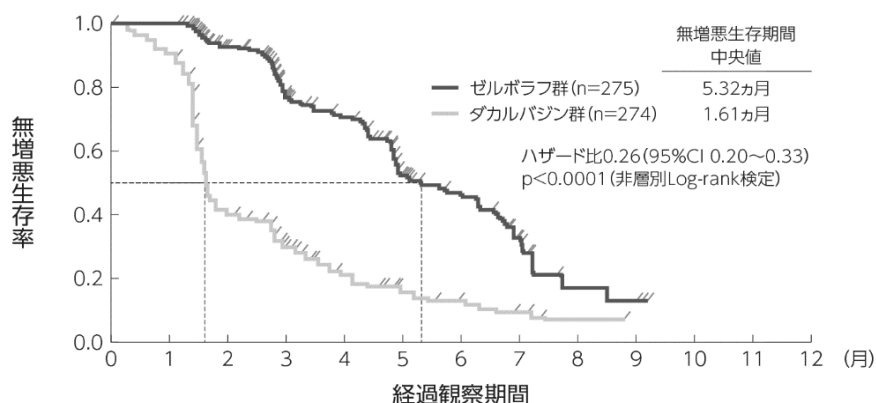
リスク集合の大きさ

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

カットオフ日2010年12月30日

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、 $p < 0.0001$)。

無増悪生存期間 (PFS) 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
ゼルボラフ群	275	268	211	122	105	50	35	16	4	3	0	0	0

カットオフ日2010年12月30日

安全性；ゼルボラフ群では安全性評価対象例 337 例中 335 例 (99.4%)、ダカルバジン群では 287 例中 264 例 (92.0%) に有害事象が認められた。ゼルボラフ群又はダカルバジン群のいずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象のうち、ゼルボラフ群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、有棘細胞癌、発疹、ケラトアカントーマ、光線過敏性反応、関節痛

及び斑状丘疹状皮疹であった。更に、ゼルボラフ群で1%以上発現率が高かった重篤な有害事象は、有棘細胞癌〔ゼルボラフ群：65/337例(19.3%)、ダカルバジン群：2/287例(0.7%)、以下、同様〕、ケラトアカントーマ〔37/337例(11.0%)、2/287例(0.7%)〕、悪性黒色腫〔6/337例(1.8%)、0例〕、基底細胞癌〔5/337例(1.5%)、1/287例(0.3%)〕及び発疹〔4/337例(1.2%)、0例〕であった。

また、本剤投与群の安全性評価対象例337例中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(2012年2月1日カットオフ)。

(「Ⅷ-8. 副作用-項目別副作用発現頻度」参照)

※本邦におけるダカルバジンの用法及び用量は、「通常成人では、ダカルバジンとして1日量100~200mgを5日間連日静脈内投与し、以後約4週間休薬する、これを1コースとして繰り返し投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

<外国人における成績>

NP22657試験¹¹⁾

試験デザイン：第Ⅱ相非盲検非対照試験

対象：BRAF V600変異を有する前治療歴がある根治切除不能なⅣ期の悪性黒色腫患者132例

実施国：米国、オーストラリア

試験方法：本剤1回960mgを1日2回連日投与

評価項目：奏効率、奏効期間、無増悪生存期間、奏効までの期間など

試験結果：有効性；独立評価委員会によって判定された奏効率は52.3% (95%信頼区間：43.4~61.0)、Kaplan-Meier法で推定した奏効期間中央値は6.5ヵ月(95%信頼区間：5.6~未到達)であった。Kaplan-Meier法で推定した無増悪生存期間中央値は6.1ヵ月(95%信頼区間：5.5~6.9)、全生存期間中央値はデータカットオフ(2010年9月27日)時点では未到達(9.5~未到達)であった。

安全性；安全性評価対象例132例中132例(100.0%)に有害事象が認められた。

発現率20%以上の有害事象発現状況

	ゼルボラフ (n=132)			ゼルボラフ (n=132)	
	全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上
合計	132 (100.0%)	96 (72.7%)	下痢	38 (28.8%)	1 (0.8%)
関節痛	88 (66.7%)	10 (7.6%)	過角化	37 (28.0%)	—
疲労	70 (53.0%)	5 (3.8%)	頭痛	36 (27.3%)	—
発疹	69 (52.3%)	9 (6.8%)	嘔吐	34 (25.8%)	2 (1.5%)
光線過敏性反応	65 (49.2%)	4 (3.0%)	筋肉痛	31 (23.5%)	1 (0.8%)
悪心	49 (37.1%)	3 (2.3%)	末梢性浮腫	30 (22.7%)	—
脱毛症	46 (34.8%)	—	食欲減退	28 (21.2%)	—
そう痒症	40 (30.3%)	3 (2.3%)	皮膚有棘細胞癌	28 (21.2%)	28 (21.2%)
皮膚乳頭腫	40 (30.3%)	—	斑状丘疹状皮疹	27 (20.5%)	8 (6.1%)

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

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件に基づき、製造販売後、一定の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に特定使用成績調査を実施する。

承認条件は、「I-5 (1) 承認条件」参照。

(7) その他

<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 (J028178)

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2)}は 75.0% (95%信頼区間: 34.9~96.8) であった⁸⁾。安全性評価対象例 11 例中 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。

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

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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 キナーゼを阻害することにより²⁾、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³⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) BRAF V600 変異キナーゼに対する選択性 (*in vitro*)¹²⁾

①主要キナーゼに対する選択性

バキュロウイルス-昆虫細胞発現系又は *E.coli* で調製した 200 種類以上のキナーゼに対するベムラフェニブの阻害活性を KinaseProfiler™ (Millipore 社) 及び SelectScreen™ (Invitrogen 社) で測定し、IC₅₀ を算出した。

その結果、ベムラフェニブは BRAF V600E キナーゼに対し阻害活性を示し (IC₅₀: 8nmol/L)、CRAF、ARAF 及び野生型 BRAF (BRAF WT) キナーゼを阻害した (IC₅₀ はそれぞれ 16、29、39nmol/L)。その他のキナーゼに対する阻害活性は、SRMS 及び ACK1 等の 16 種類で 18~995nmol/L であった。それら以外のキナーゼに対する IC₅₀ は 1µmol/L 以上であった。

各種キナーゼに対するベムラフェニブの阻害活性 (*in vitro*)

キナーゼ	IC ₅₀ (nmol/L)
BRAF V600E	8
CRAF	16
ARAF	29
BRAF WT	39
SRMS	18
ACK1	19
MAP4K5 (KHS1)	51
FGR	63
BRK	202
LCK	218
NEK11	317
FYN	533
KIT	538
BLK	547
LYNB	599
KDR	723
YES1	800
WNK3	877
STK3 (MST2)	891
LYNA	995

②BRAF 変異キナーゼに対する阻害活性²⁾

バキュロウイルス-昆虫細胞発現系又は *E.coli* で調製した各種 BRAF 変異キナーゼに対するベムラフェニブの阻害活性を AlphaScreen™ (PerkinElmer 社) で測定し、IC₅₀ を算出した。その結果、ベムラフェニブは BRAF V600E を含む 7 種類の BRAF V600 変異キナーゼ (BRAF V600E、BRAF V600A、BRAF V600D、BRAF V600G、BRAF V600K、BRAF V600M、BRAF V600R) に対し強い阻害活性を示した (IC₅₀ : 5~110 nmol/L)。

BRAF 変異キナーゼに対するベムラフェニブの阻害活性 (*in vitro*)

BRAF 変異	Source	ATP (μmol/L)	IC ₅₀ (nmol/L)
V600E*	<i>Baculo</i>	100	9, 9.9
V600A*	<i>Baculo</i>	100	27, 14
V600D	<i>E. coli</i>	100	5
V600G	<i>Baculo</i>	100	8
V600K	<i>E. coli</i>	10	110
V600K	<i>Baculo</i>	100	7
V600M	<i>E. coli</i>	100	13
V600M	<i>Baculo</i>	100	7
V600R	<i>E. coli</i>	10	34
V600R	<i>Baculo</i>	100	9
K601E	<i>E. coli</i>	10	68
K601E	<i>Baculo</i>	100	11
T599I	<i>Baculo</i>	100	31
F595L	<i>Baculo</i>	10	54
E586K	<i>Baculo</i>	10	46
G464V	<i>Baculo</i>	10	3
G469A	<i>Baculo</i>	10	7

* : 2 試験の結果

2) RAF-MEK-ERK シグナル伝達経路に対する選択的阻害 (*in vitro*)^{3, 13)}

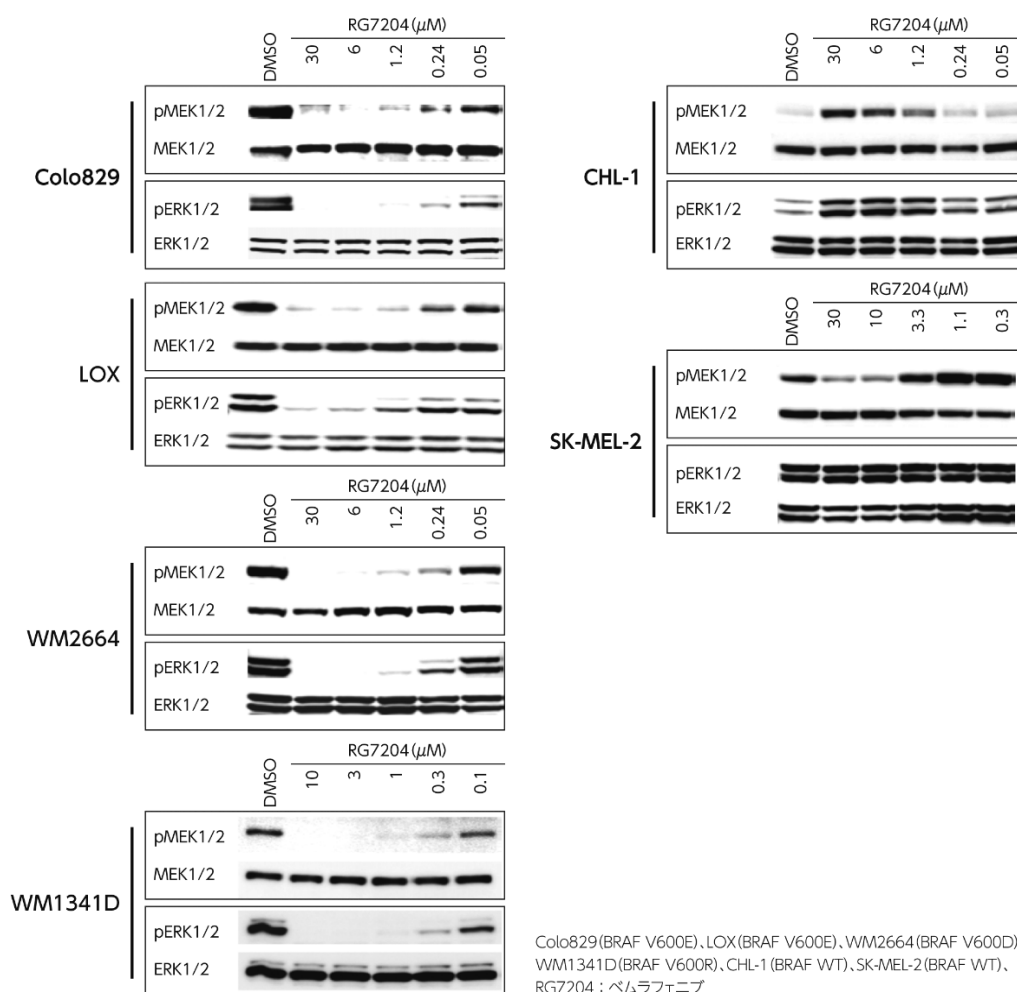
① 各種 BRAF V600 変異発現癌細胞株における MEK 及び ERK のリン酸化阻害

BRAF 変異発現悪性黒色腫株 (Colo829、LOX、WM2664、WM1341D) 及び BRAF WT 発現株 (CHL-1、SK-MEL-2) を培養後、ベムラフェニブ 0.05~30μmol/L で 2 時間処理した後、細胞を溶解しウェスタンブロット法で MEK 及び ERK のリン酸化量を測定し、MEK-ERK シグナル伝達経路の阻害を評価した。

その結果、ベムラフェニブは BRAF V600E 発現悪性黒色腫株 (Colo829、LOX) において、MEK 及び ERK のリン酸化を阻害した。また、BRAF V600D 及び BRAF V600R 発現悪性黒色腫株 (WM2664、WM1341D) においても、MEK 及び ERK のリン酸化を強く阻害した。

一方、BRAF WT 発現株 (CHL-1) では、MEK 及び ERK のリン酸化をむしろ誘導した。

MEK 及び ERK リン酸化に対するベムラフェニブの阻害 (*in vitro*)



②BRAF V600E 発現癌細胞株における ERK のリン酸化阻害

BRAF V600E 発現株 (A375、Colo829、Colo205) 及び BRAF WT 発現株 (SK-MEL-2、SW620) に対するベムラフェニブの ERK リン酸化阻害活性 (IC_{50}) を、免疫染色後に化学発光を定量することで算出した。

その結果、ベムラフェニブの BRAF V600E 発現悪性黒色腫株 (A375、Colo829) 及び BRAF V600E 発現結腸・直腸癌株 (Colo205) に対する ERK リン酸化阻害活性 (IC_{50}) は 11~32nmol/L であった。一方、BRAF WT 発現株 (SK-MEL-2 及び SW620) では 40,000nmol/L 以上の IC_{50} を示した。BRAF WT 発現株の ERK リン酸化に対する阻害活性は、BRAF V600E 発現株と比較して 1/1,000 以下であった。

BRAF V600E 及び BRAF WT 発現癌細胞株における ERK リン酸化阻害活性 (*in vitro*)

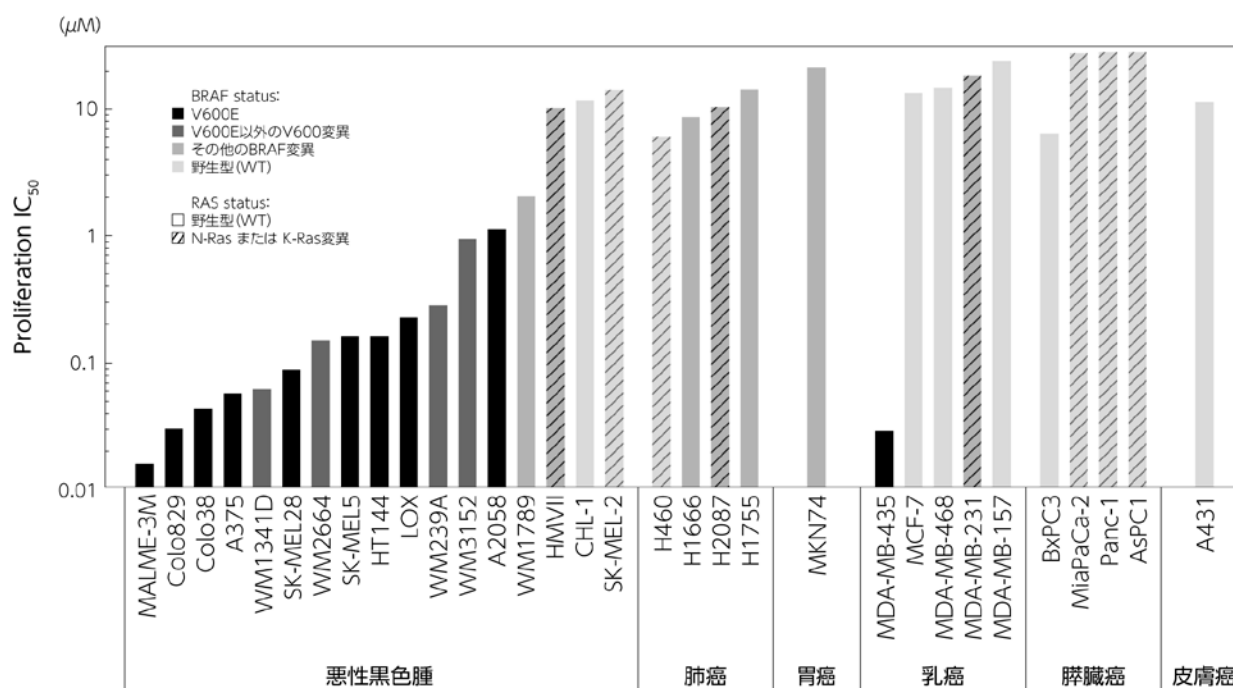
	細胞株	BRAF 変異	RAS 変異	IC_{50} (nmol/L)
悪性黒色腫	A375	V600E	WT	11
悪性黒色腫	Colo829	V600E	WT	16
悪性黒色腫	SK-MEL-2	WT	NRASQ61R	> 40,000
結腸・直腸癌	Colo205	V600E	WT	32
結腸・直腸癌	SW620	WT	KRASG12V	> 40,000

3) BRAF V600 変異発現癌細胞株に対する細胞増殖抑制 (*in vitro*)^{3, 14)}

17 種類のヒト悪性黒色腫株 (各種 BRAF 変異及び BRAF WT 発現株: 各細胞 1,000~5,000 cells/well) の培養開始 24 時間後にベムラフェニブを添加し、その後更に 5 日間培養した。培養終了時に生細胞を MTT 法で測定し、IC₅₀を算出した。

その結果、ベムラフェニブは BRAF V600 変異発現株 (BRAF V600E、BRAF V600D、BRAF V600K、BRAF V600R) に対して細胞増殖抑制作用を示したが、BRAF WT 発現株に対する抑制作用は非常に弱かった。

ヒト悪性黒色腫株に対する細胞増殖抑制 (*in vitro*)



細胞株 (BRAF status / RAS status): MALME-3M (V600E/WT)、Colo829 (V600E/WT)、Colo38 (V600E/WT)、A375 (V600E/WT)、WM1341D (V600R/WT)、SK-MEL28 (V600E/WT)、WM2664 (V600D/WT)、SK-MEL5 (V600E/WT)、HT144 (V600E/WT)、LOX (V600E/WT)、WM239A (V600D/WT)、WM3152 (V600K/WT)、A2058 (V600E/WT)、WM1789 (K601E/WT)、HMVII (G469V/NRASQ61K)、CHL-1 (WT/WT)、SK-MEL-2 (WT/NRASQ61R)

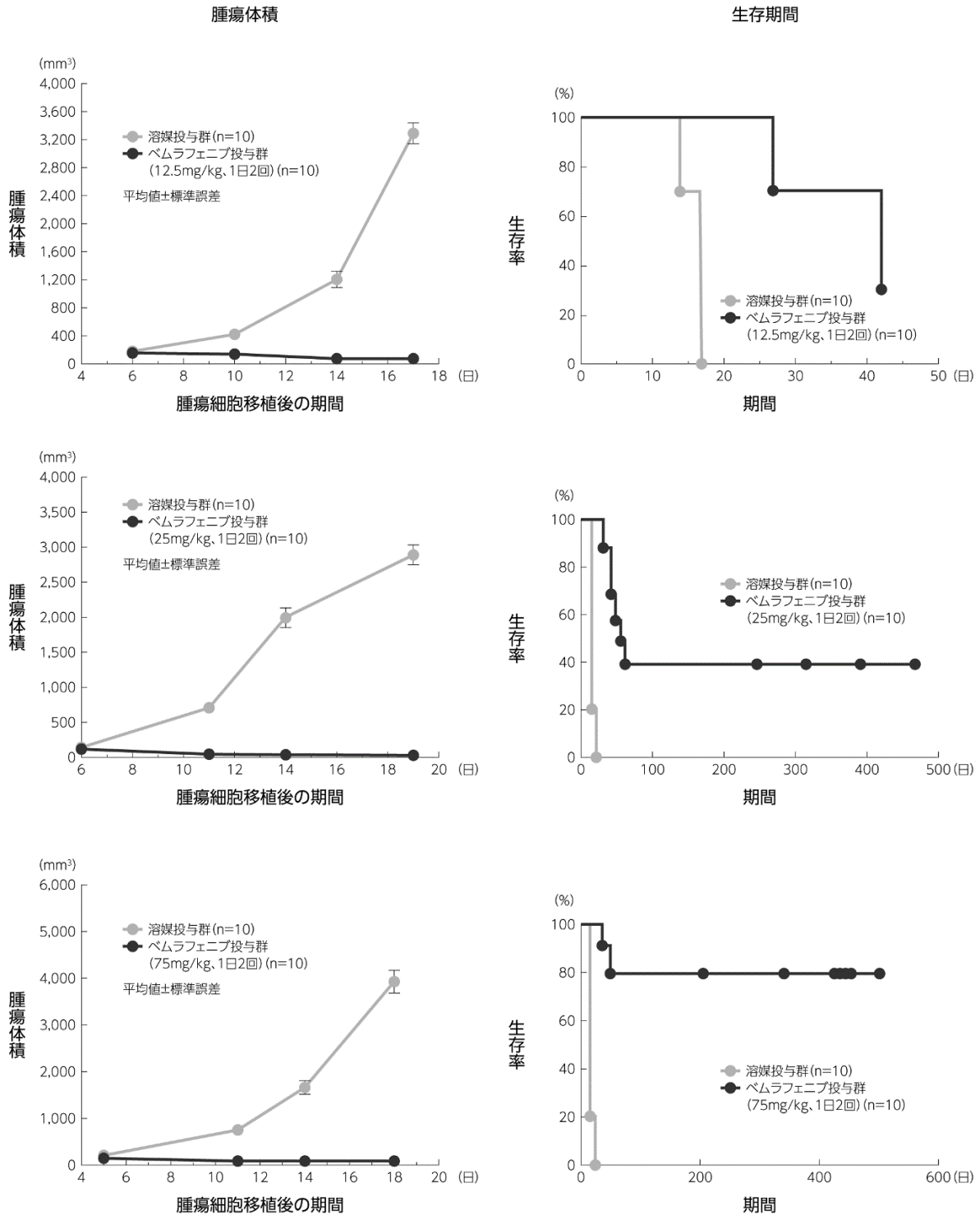
4) BRAF V600E 発現ヒト悪性黒色腫株 xenograft モデルに対する抗腫瘍効果 (マウス)^{3, 15)}

① LOX xenograft モデルに対する抗腫瘍効果

胸腺欠損マウス側腹部に BRAF V600E 発現ヒト悪性黒色腫株 LOX 細胞 (2×10⁶ cells/匹) を皮下移植し、移植 5~6 日後にベムラフェニブの投与を開始した。投与量は 12.5、25 及び 75mg/kg を 1 日 2 回 11~13 日間経口投与した。対照群では溶媒を投与した。

その結果、ベムラフェニブは、いずれの投与群においても腫瘍増殖を有意に抑制し (p<0.001、Bonferroni t 検定)、25 及び 75mg/kg 投与群では各群 10 匹全例に、12.5mg/kg 投与群では 10 匹中 5 匹に腫瘍の完全退縮が認められた。また、ベムラフェニブはいずれの投与群においても、生存期間を用量依存的に有意に延長した (Log-rank 検定)。剖検時に転移の徴候を示す肉眼的所見は認められず、試験期間を通じて毒性を示す兆候もみられなかった。

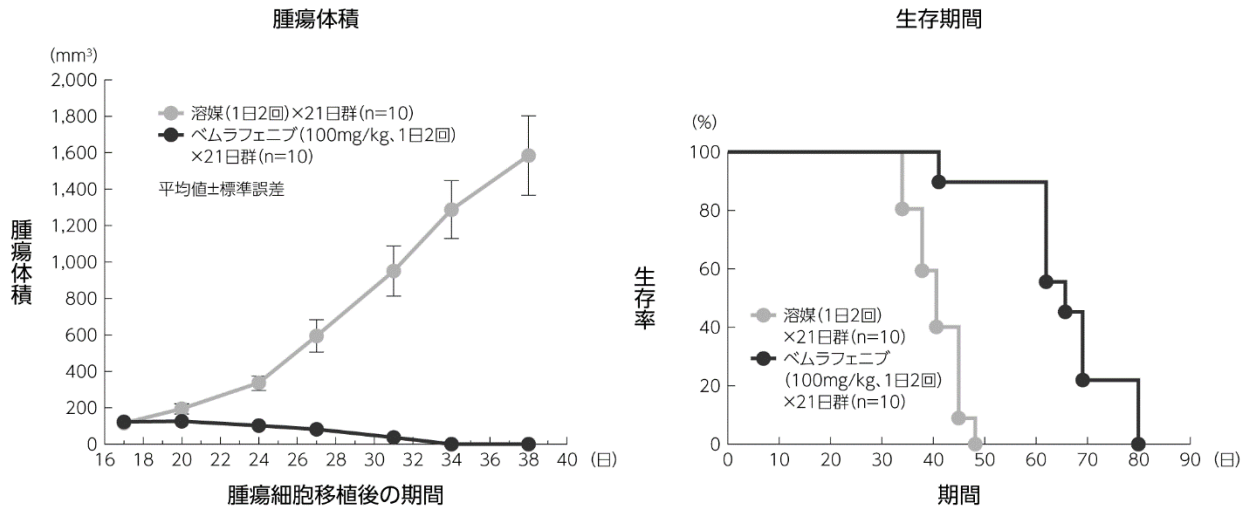
腫瘍増殖抑制効果と生存期間延長（ヒト悪性黒色腫株 LOX xenograft モデル）



②Colo829 xenograft モデルに対する抗腫瘍効果

胸腺欠損マウス側腹部に BRAF V600E 発現ヒト悪性黒色腫株 Colo829 (腫瘍組織片 30~50mg) を皮下移植し、移植 17 日後よりペムラフェニブ 100mg/kg を 1 日 2 回 21 日間経口投与した。対照群には、溶媒をペムラフェニブと同じ方法で投与した。その結果、ペムラフェニブは、投与期間終了時において腫瘍増殖を有意に抑制し ($p < 0.001$ 、Bonferroni t 検定)、10 匹全例に腫瘍の完全退縮が認められた。また、ペムラフェニブは生存期間を有意に延長した ($p = 0.0008$ 、Log-rank 検定)。なお、ペムラフェニブに毒性は認められなかった。

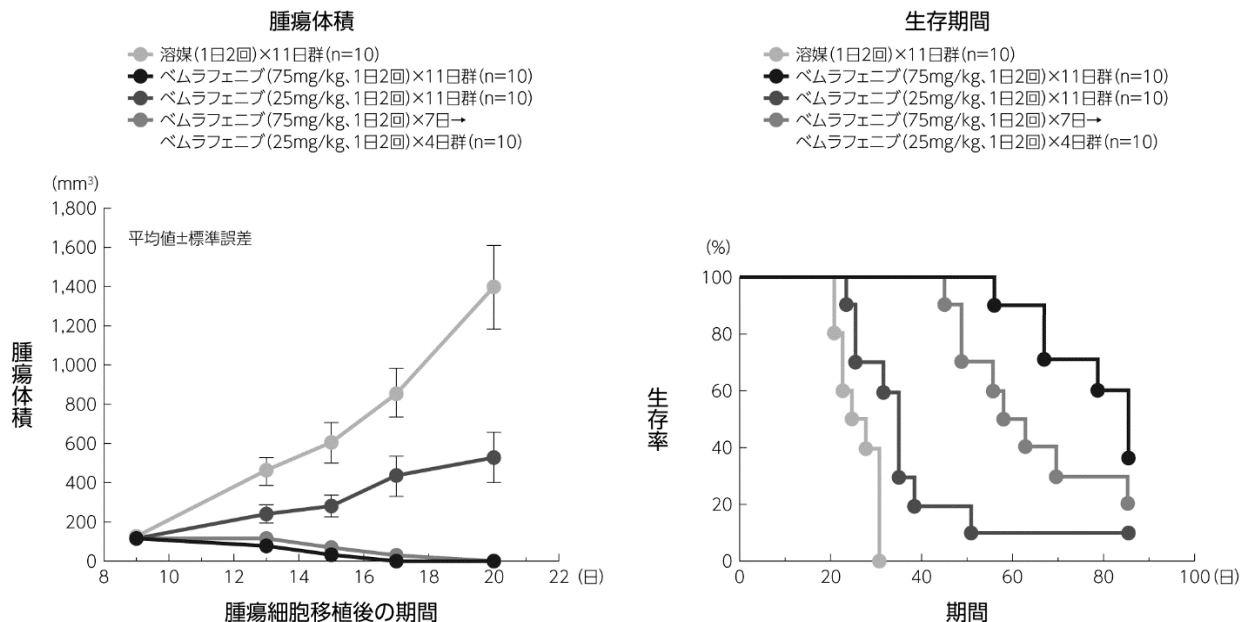
腫瘍増殖抑制効果と生存期間延長（ヒト悪性黒色腫株 Colo829 xenograft モデル）



③A375 xenograft モデルに対する抗腫瘍効果

胸腺欠損マウス側腹部に BRAF V600E 発現ヒト悪性黒色腫株 A375（腫瘍組織片 30～50mg）を皮下移植し、移植 9 日後にベムラフェニブ又は溶媒の投与を開始した。ベムラフェニブは 25 又は 75mg/kg を 1 日 2 回 11 日間経口投与、もしくは 75mg/kg を 1 日 2 回 7 日間経口投与した後に 25mg/kg を 1 日 2 回 4 日間経口投与した。溶媒は 1 日 2 回 11 日間経口投与した。ベムラフェニブ 75mg/kg 投与群と、75mg/kg 投与後に 25mg/kg に減量した群の腫瘍増殖抑制効果を比較した結果、両群に有意差は認められず ($p > 0.05$, Bonferroni t 検定)、生存期間延長効果にも統計的な差は示されなかった ($p = 0.1368$, Log-rank 検定)。また、これらの各投与群の 10 匹全例に腫瘍の完全退縮が観察された。

腫瘍増殖抑制効果と生存期間延長（ヒト悪性黒色腫株 A375 xenograft モデル）



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

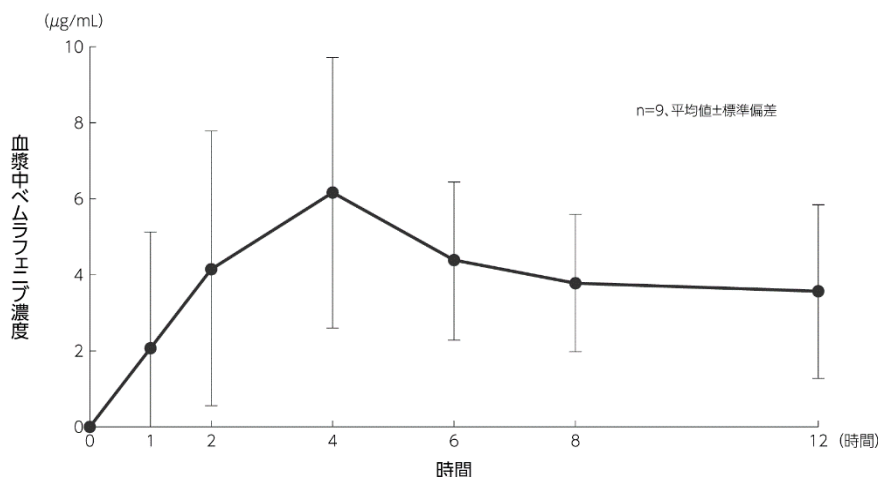
<日本人における成績>

1) 単回投与時¹⁶⁾

BRAF V600 変異を有する治癒切除不能又は再発の悪性黒色腫患者 9 例に本剤 960mg を単回経口投与（投与前 10 時間、投与後 4 時間は絶食）したときの血漿中ベムラフェニブ濃度の推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

血漿中ベムラフェニブ濃度は投与後 1 時間から検出され、3.83~5.98 時間で最高血漿中濃度に到達した後、10.0~15.4 時間の半減期で消失がみられた。AUC₀₋₁₂は 46.4±26.8µg・h/mL、C_{max}は 6.40±3.52µg/mL で、それぞれの変動係数は 57.8%、54.9%であった。

単回投与時（1 日目）の血漿中ベムラフェニブ濃度の推移



単回投与時（1 日目）の血漿中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	9	46.4 (57.8%)	6.40 (54.9%)	12.7 (18.2%) 注)	3.88 (3.83-5.98)

平均値 (CV%)、T_{max} : 中央値 (最小値-最大値)

注) n=6

2) 反復投与時¹⁶⁾

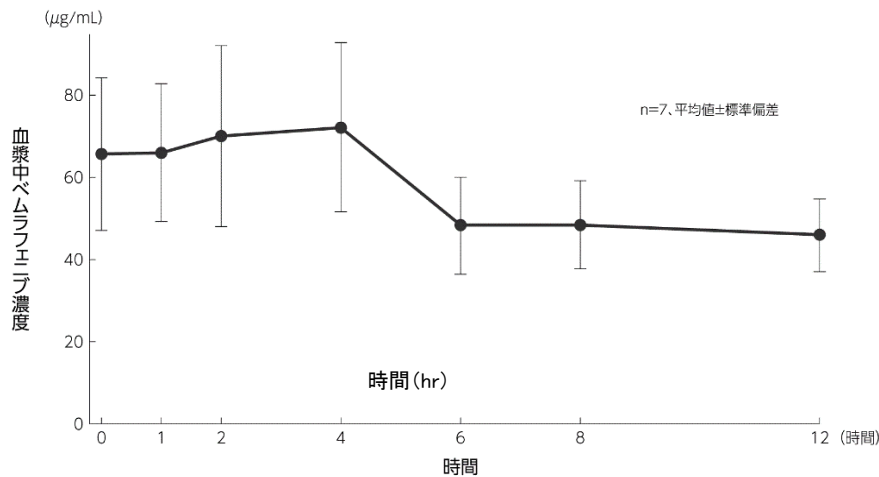
BRAF V600 変異を有する治癒切除不能又は再発の悪性黒色腫患者 7 例に本剤 1 回 960mg を朝・夕の 1 日 2 回、15 日目まで反復経口投与（1 日目、及び 15 日目は投与前 10 時間、投与後 4 時間は絶食）したときの血漿中ベムラフェニブ濃度の推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

血漿中ベムラフェニブ濃度は 0.900~4.02 時間で最高血漿中濃度に到達した後、2 相性の緩徐な消失がみられ、2 相目の消失相から算出した半減期の範囲は 21.2~128 時間であった。

AUC_{last}は 669±162µg・h/mL、C_{max}は 73.3±21.0µg/mL で、それぞれの変動係数は 24.2%、28.7%と初回投与時に比べてバラツキは小さかった。また、AUC_{0-8h}は 497±135µg・h/mL であった。

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（初回投与時の血中薬物濃度と定常状態血中薬物濃度の比）は、それぞれ 20.5、16.5 を示した。

反復投与時（15日目）の血漿中ベムラフェニブ濃度の推移



反復投与時（15日目）の血漿中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	7	669 (24.2%)	73.3 (28.7%)	60.8 (82.4%) 注)	2.12 (0.900-4.02)

平均値 (CV%)、T_{max} : 中央値 (最小値-最大値)
注) n=4

3) 定常状態の検討¹⁶⁾

BRAF V600 変異を有する治癒切除不能又は再発の悪性黒色腫患者 11 例に本剤 1 回 960mg を 1 日 2 回朝・夕反復経口投与し、採血日 5 日前までに減量、休薬が実施されていない症例において、サイクル 1 の 15 日目からサイクル 3 の 1 日目にかけての血漿中ベムラフェニブ濃度推移を検討した。その結果、血漿中ベムラフェニブ濃度は平均値で 53.1~65.7µg/mL であり、15 日目で定常状態に到達していると考えられた。

<外国人における成績>¹⁷⁾

悪性黒色腫患者 52 例を対象に本剤 240、480、720^{注)} 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)} から 960mg の範囲で線形性が認められた。

注) 承認された用法及び用量は、通常 1 回 960mg を 1 日 2 回経口投与である。

(3) 中毒域

該当資料なし

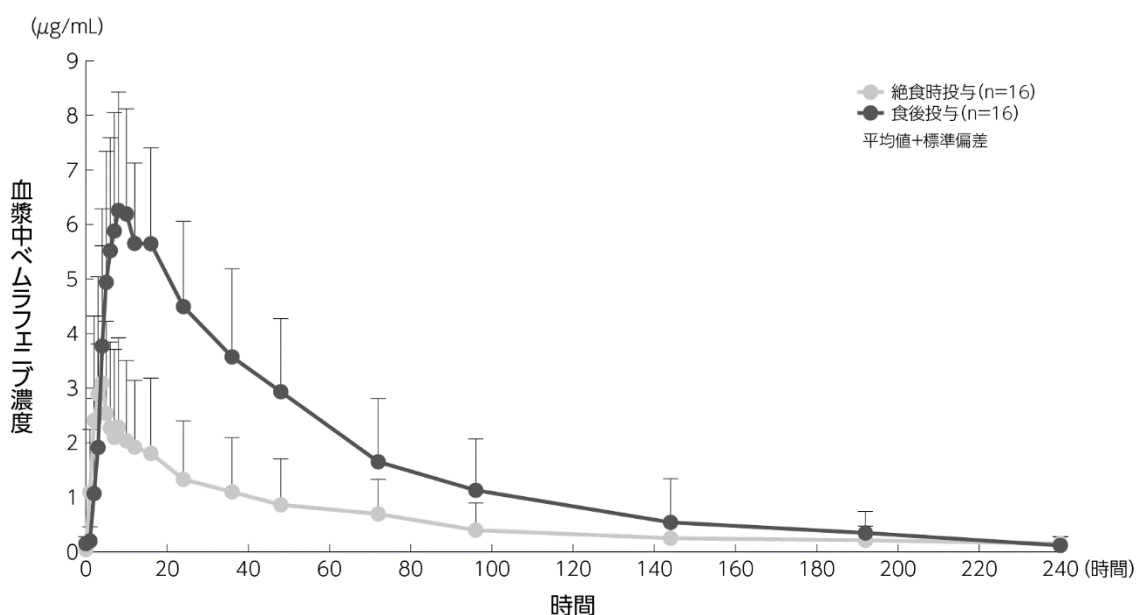
(4) 食事・併用薬の影響

<外国人における成績>

1) 食事の影響¹⁸⁾

BRAF V600 変異を有するIV期の転移性悪性黒色腫患者を対象に 2 群 2 期のクロスオーバーで食事（高脂肪食）の影響を検討した。被験者 16 例を順序 1（絶食/食後）8 例、順序 2（食後/絶食）8 例に割付け、期間 A は 1 日目に絶食下又は食後に本剤 960mg を単回経口投与、期間 B は 11 日目に食事条件を変更し本剤 960mg を単回投与した。その結果、食後投与では絶食時投与と比較して、C_{max}、AUC_{inf} はそれぞれ 2.5 倍、4.6 倍に増加、T_{max} の中央値は 4 時間から 7.5 時間に延長し、単回投与時には食事の影響により血漿中ベムラフェニブ濃度が上昇することが示唆された。

食事条件別の血漿中ベムラフェニブ濃度推移



絶食時投与又は食後投与（単回投与）時のベムラフェニブの薬物動態パラメータ

	AUC _{0-last} (μg·h/mL)	AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
絶食時投与 (n=16)	94.3±81.8* ¹	115±110	3.48±2.02	4.0 (2.0-12.58)	24.6±17.2
食後投与 (n=16)	320±158* ²	351±189* ¹	7.38±1.98	7.51 (5.0-16.0)	26.0±17.1* ¹

平均値±標準偏差、T_{max}：中央値（最小値－最大値）
*1：n=15、*2：n=14

2) 併用薬の影響

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¹⁹⁾。「VIII-7. 相互作用」を参照のこと。

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)

悪性腫瘍患者 23 例を対象に CYP3A4 を誘導するリファンピシチンを用いて、CYP3A4 の誘導剤が本剤の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す²⁰⁾。「VIII-7. 相互作用」を参照のこと。

リファンピシチン併用又は非併用時の本剤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
ベムラフェニブ (CYP3A4)	AUC _{0-last}	0.614	(0.484-0.780)
	C _{max}	1.11	(0.908-1.36)

(n=23)

悪性腫瘍患者 8 例を対象に CYP3A4 を阻害するイトラコナゾールを用いて、CYP3A4 の阻害剤が本剤の薬物動態に与える影響を検討した結果を表に示す²¹⁾。「VIII-7. 相互作用」を参照のこと。

イトラコナゾール併用又は非併用時の本剤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
ベムラフェニブ	AUC _{0-tau}	1.400	(1.210-1.610)
	C _{max}	1.400	(1.210-1.610)

(n=8)

悪性腫瘍患者 16 例を対象に CYP1A2 の基質であるチザニジンを用いて、本剤が CYP1A2 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²²⁾。「VIII-7. 相互作用」を参照のこと。

チザニジン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
チザニジン (CYP1A2)	AUC _{0-last}	4.22	(3.37-5.28)
	C _{max}	2.15	(1.71-2.71)

(n=16)

悪性腫瘍患者 29 例を対象に P-糖蛋白 (P-gp) の基質であるジゴキシチンを用いて、本剤が P-gp 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²³⁾。「VIII-7. 相互作用」を参照のこと。

ジゴキシチン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
ジゴキシチン	AUC _{0-last}	1.82	(1.63-2.02)
	C _{max}	1.47	(1.30-1.65)

(n=26)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

BRAF V600 変異を有する前治療歴があるIV期の転移性悪性黒色腫患者を対象とした第II相試験 (NP22657 試験) において、本剤1回 960mg を1日2回連日投与したときの薬物動態をノンコンパートメント解析にて算出した。

BRAF V600 変異を有する転移性悪性黒色腫患者を対象とした第I相試験 (NP25163 試験)、第II相試験 (NP22657 試験)、第III相試験 (NO25026 試験) のデータに基づく母集団薬物動態解析において、ベースモデルは1次吸収を伴う1-コンパートメントモデルで相対的バイオアベイラビリティが試験によって異なるモデルが選択された。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(4) クリアランス

<外国人における成績>²⁴⁾

BRAF V600 変異を有する転移性悪性黒色腫患者を対象とした第I相試験 (NP25163 試験)、第II相試験 (NP22657 試験)、第III相試験 (NO25026 試験) のデータに基づく母集団薬物動態解析において、みかけのクリアランスは 29.3L/day (個体間変動 31.9%) であった。

(5) 分布容積

<外国人における成績>²⁴⁾

BRAF V600 変異を有する転移性悪性黒色腫患者を対象とした第I相試験 (NP25163 試験)、第II相試験 (NP22657 試験)、第III相試験 (NO25026 試験) のデータに基づく母集団薬物動態解析において、みかけの分布容積は 90.9L (個体間変動 64.8%) であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

<外国人における成績>²⁴⁾

BRAF V600 変異を有する転移性悪性黒色腫患者を対象とした海外第I相試験 (NP25163 試験)、海外第II相試験 (NP22657 試験)、海外第III相試験 (NO25026 試験) から得られた 458 例 5,411 ポイントの血漿中ベムラフェニブ濃度を用い、母集団薬物動態解析を行った結果、1次吸収を伴う1-コンパートメントモデルで相対的バイオアベイラビリティが試験によって異なるベースモデルが構築された。

ベースモデルの構築後、患者背景 (年齢、BMI、体重、民族、性別、身長、人種)、臨床検査値 (ALT、ALP、AST、総ビリルビン、クレアチニンクリアランス)、肝転移の有無を共変量として母集団薬物動態解析を行った。

(2) パラメータ変動要因

<外国人における成績>²⁴⁾

男性患者が女性患者に比べ、みかけのクリアランスが 17%、みかけの分布容積が 48% 高値を示し、血漿中ベムラフェニブ濃度と曝露量は、男性が女性に比べ低くなる傾向が示唆された。なお、その他の変数は共変量として組み入れられなかった。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ²⁵⁾

<参考：ラット、イヌ>

ラット及びイヌに単回経口投与したとき、投与 1~4 時間後に C_{max} に達し、ラット及びイヌのバイオアベイラビリティはそれぞれ約 10%及び 40%であった。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>²⁶⁾

有色ラットに ¹⁴C-ベムラフェニブ 100mg/kg を単回経口投与したとき、大脳、小脳及び脊髄中放射能濃度は極めて低く、定量限界未満であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

<外国人における成績>²⁷⁾

妊娠 25 週よりベムラフェニブを 1 日 2 回 960mg 投与した。妊娠 30 週における新生児および臍帯のベムラフェニブ血中濃度は 10.9µg/mL、母体の血中濃度は 24.3µg/mL であった。

<参考：ラット、ウサギ>²⁸⁾

妊娠ラット及び妊娠ウサギにベムラフェニブを経口投与した場合、胎児の血漿中未変化体濃度は、母動物の血漿中未変化体濃度の 1.8%から 6.3%であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>²⁶⁾

有色ラットに ¹⁴C-ベムラフェニブ 100mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度はほとんどの組織で、投与後 4 時間（小腸では投与後 1 時間、ハーダー腺、白色脂肪、盲腸及びブドウ膜では投与後 8 時間）に最高値に達した。肝、腎、肺、副腎皮質及び膵臓中放射能濃度は血液中放射能濃度に比較して高値であった。皮膚を除く組織中放射能濃度は投与 48 時間後には定量限界未満に低下した。有色組織であるブドウ膜及び皮膚中最高放射能濃度はそれぞれ 10.2 及び 15.1µg 相当量/g 組織と血液中放射能濃度と同程度であり、それぞれ投与後 24 及び 96 時間では定量限界未満に低下した。

有色ラットに ¹⁴C-ベムラフェニブを 100mg/kg 単回経口投与時の組織中放射能濃度

組織	放射能濃度（本薬 µg 相当量/g 組織）							
	30 分	1 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	48 時間	96 時間
血液	10.2	9.90	15.9	9.60	3.24	BQL	NS	NS
大脳	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	NS	NS	NS
小脳	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	NS	NS	NS
脊髄	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	NS	NS	NS
肝	25.2	21.6	58.4	24.5	15.0	1.81	BQL	BQL
肺	11.6	14.7	25.2	13.3	6.32	BQL	NS	NS
腎（皮質）	9.45	12.3	28.4	15.4	9.17	NS	NS	NS
腎（髄質）	9.34	12.1	22.0	10.9	7.50	NS	NS	NS
副腎皮質	19.9	15.8	24.6	13.7	8.73	NS	NS	NS
膵臓	4.65	8.48	21.2	9.04	7.29	1.18	NS	NS

ハーダー腺	BQL	1.69	10.6	11.6	9.04	BQL	NS	NS
白色脂肪	BQL	BQL	2.28	3.72	1.15	BQL	NS	NS
皮膚	1.36	3.20	15.1	7.51	3.54	1.84	1.29	NS
小腸	2.25	362	119	203	11.3	2.47	NS	NS
盲腸	2.96	4.20	25.5	720	95.0	BQL	BQL	NS
ブドウ膜	BQL	BQL	7.75	10.2	4.86	NS	NS	NS

NS：全身オートラジオグラム上ほとんど検出されないか未検出

BQL：定量限界（1.07 μ g 相当量/g 組織）未満

(6) 血漿蛋白結合率²⁹⁾

¹⁴C-ベムラフェニブ（0.25～50 μ g/mL）のヒト血漿中における *in vitro* 蛋白結合率は 99%以上であった。また、ヒト血清アルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白への結合率はいずれも 99%以上であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

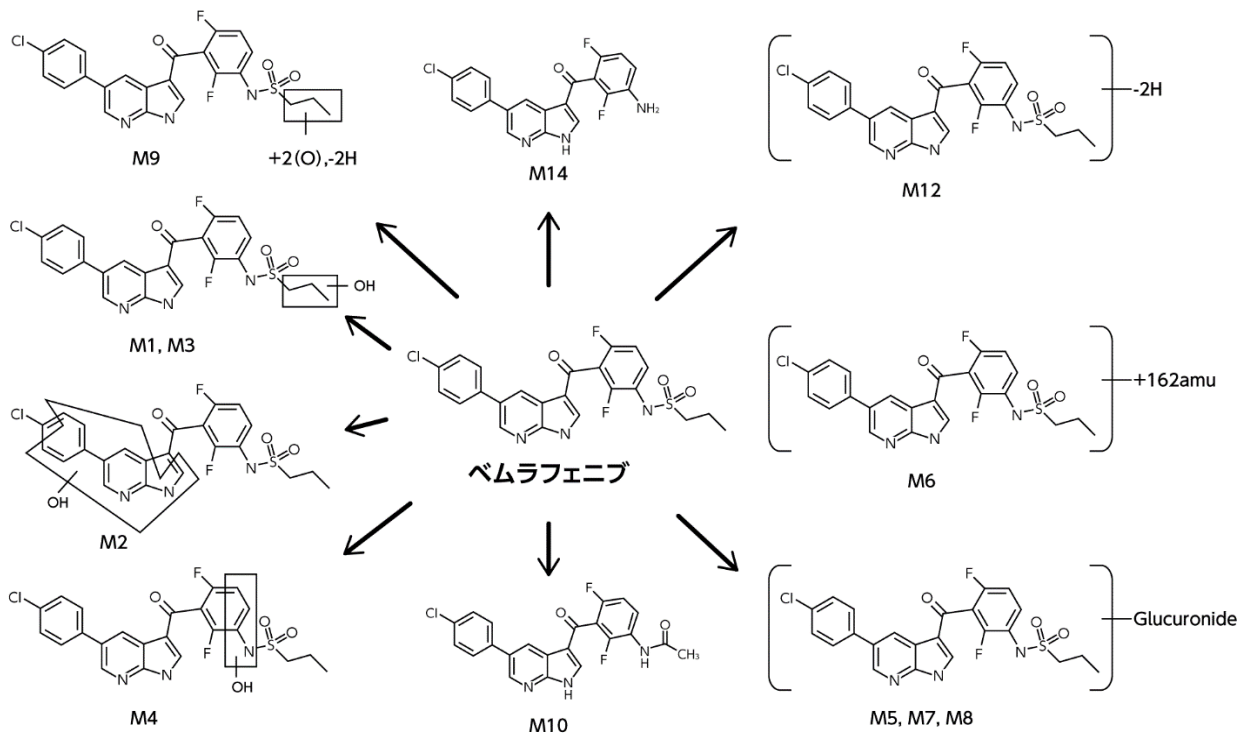
<外国人における成績>³⁰⁾

BRAF V600 変異を有するⅢ期/Ⅳ期の転移性悪性黒色腫患者 7 例に本剤 1 回 960mg を 1 日 2 回 14 日間連日経口投与し、15 日目の朝に ¹⁴C で標識した本剤 960mg を単回投与したとき、投与された放射能のほとんどは糞便中から回収され（94%）、尿中から回収された比率は 1%未満であった。投与後 96 時間までの調査で、総投与量に対して代謝物が占めた割合は尿中 0.5%未満、糞便中 6%以下であった。糞中への未変化体及び代謝物の排泄は胆汁を介しており、本剤の代謝と排泄に肝機能の関与が高いことが示唆された。

<参考：ラット>³¹⁾

雄ラットに ¹⁴C-ベムラフェニブを 100mg/kg の用量で経口投与したとき、血漿中は未変化体が主であり、主な代謝物としては M3 が 3.8～12.5%検出され、次いで M1、M10、M12 及び M14 がそれぞれ 6.1～7.6%、1.4～2.8%、検出されず（ND）～5.6%及び ND～2.8%検出された。糞中では主として未吸収の未変化体が検出され、胆汁中では M1、M3 及び M9 が主要代謝物として確認された。

ベムラフェニブのヒト推定代謝経路



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

9 種類の発現系ヒト CYP (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) 及びヒト肝ミクロソームを用い、CYP 分子種に選択的な阻害剤を併用して本剤の代謝關与酵素を調べた結果、M3 への代謝には CYP3A4 が主に關与していた³²⁾。

In vitro 試験において、本剤は CYP2C8 を阻害することが示されている³³⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

「VII-6 (1) 代謝部位及び代謝経路」参照

<参考: ラット>

雄ラットに ¹⁴C-ベムラフェニブ 100mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 24 時間までに尿及び糞中に投与放射能のそれぞれ 0.14%、92.0%が排泄された。投与後 96 時間までには尿及び糞中にそれぞれ 0.20%及び 98.1%が排泄され、総排泄率は 98.3%であった³⁴⁾。

胆管カニューレを施した雄ラットに ¹⁴C-ベムラフェニブ 5mg/kg を静脈内投与したとき、投与後 8 時間までに胆汁中に放射能の 39.9%が、投与後 24 時間までに尿、糞及び胆汁中にそれぞれ 2.8%、13.4%及び 70.9%が排泄された³⁵⁾。

8. トランスポーターに関する情報

(1) P-糖蛋白 (P-gp)³⁶⁾

In vitro 試験から、本剤は P-gp の基質となることが示され、高濃度では P-gp による排出活性

が飽和することが示唆された。本剤は P-gp の基質であるジゴキシシン及びキノジンの排出をそれぞれ IC₅₀ 値 17.0 μ mol/L 及び 3.5 μ mol/L で阻害した。

(2) 乳癌耐性タンパク質 (BCRP)、胆汁酸排泄ポンプ (BSEP) ³⁶⁾

In vitro 試験から、本剤は BCRP の基質であることが示され、BCRP 及び BSEP をそれぞれ IC₅₀ 値 0.41 μ mol/L 及び 21.66 μ mol/L で阻害した。

(3) OATP1B1、OATP1B3 ³⁶⁾

In vitro 試験から、本剤の能動的な輸送は認められなかった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

「VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」参照

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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

<解説>

本剤を含むがん化学療法実施の際の注意事項である。

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、同意を得る必要があることから設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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

<解説>

医療用医薬品に一般的な注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

[7.1、11.1.1 参照]

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

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

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

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

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

8.7 ブドウ膜炎等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認する

こと。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

<解説>

- 8.1 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患者指導を行うこと。（「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.1」参照）
- 8.2 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すること。（「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.2」参照）
- 8.3 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ること。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、適切な処置を行うこと。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すること。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すること。（「Ⅴ－3．用法及び用量」、「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.6」参照）
- 8.4 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すること。（「Ⅴ－3．用法及び用量」、「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.7」参照）
- 8.5 市販後に、本剤との因果性が否定できない急性腎障害が報告されていることから、設定した。観察を十分に行い、本剤の投与開始前及び投与中には定期的に腎機能検査を行うことを説明すること。（「Ⅴ－3．用法及び用量」、「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.8」参照）
- 8.6 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すること。
- 8.7 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、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すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT 間隔延長が起こるおそれがある。[7.1、8.3、11.1.6 参照]

<解説>

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た。（「Ⅷ－5．重要な基本的注意とその理由 8.3」、「Ⅷ－8（1）重大な副作用と初期症状 11.1.6」参照）

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。

<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る。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た。(「Ⅷ-8 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.7」参照)

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、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。[9.5 参照]

<解説>

「Ⅷ-6 (5) 妊婦」参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

<解説>

本剤の妊娠中の女性に対する安全性は確立していないことから設定した。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠する可能性のある女性には、適切な避妊法を用いるよう指導すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

<解説>

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た。

授乳と母親の治療の各々の利点を考慮し、授乳を中止するか本剤の投与を中止するか決定すること。

(7) 小児等

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。

<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た。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

<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た。

7. 相互作用

10. 相互作用

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

<解説>

海外臨床試験で、主に CYP3A4 で代謝され、CYP3A4 を誘導、CYP1A2、CYP2C9 及び P-gp を阻害することが示されていることから設定した。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

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

	投与前後の放射線照射により放射線皮膚障害、放射線性肺臓炎等の放射線照射リコール反応、放射線増感作用があらわれることがある。	性がある。
--	---	-------

<解説>

- (1) **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 の基質とな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た。
- (2) **CYP3A4 を誘導する薬剤**
海外臨床試験でリファンピシンと本剤を併用した場合、本剤の AUC が平均 40%低下したとの報告があり、CYP3A4 を誘導する薬剤が、本剤の血漿中濃度を低下させる可能性があるため設定した。
- (3) **CYP3A4 を阻害する薬剤**
海外臨床試験でイトラコナゾールと本剤を併用した場合、本剤の AUC が平均 40%上昇したとの報告があり、CYP3A4 を阻害する薬剤が、ベムラフェニブの血漿中濃度を上昇させる可能性があるため設定した。
- (4) **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 の基質とな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た。
- (5) **CYP2C9 の基質となる薬剤**
海外臨床試験で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る。治療域の狭いワルファリンのような CYP2C9 の基質とな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た。
- (6) **P-gp の基質となる薬剤**
海外での臨床薬物相互作用試験において、本剤と P-gp の基質であるジゴキシンの併用投与により血漿中ジゴキシンの濃度の上昇がみられたことから設定した。
- (7) **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た。
- (8) **放射線照射**
海外において、本剤との併用又は本剤治療に前後して放射線治療を行った症例の中で放射線皮膚障害、放射線性肺臓炎等の放射線照射リコール反応、放射線増感作用が発現し死亡例も認められていることから設定した。

8. 副作用

<p>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。</p>
--

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 有棘細胞癌

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

11.1.2 悪性腫瘍 (二次発癌)

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

11.1.3 アナフィラキシー (頻度不明)、過敏症 (0.9%)

アナフィラキシーを含む重篤な過敏症があらわれることがある。

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

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

11.1.5 薬剤性過敏症症候群 (頻度不明)

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

11.1.6 QT 間隔延長 (2.0%)

[7.1、8.3、9.1.1 参照]

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

肝不全、肝機能障害、黄疸等の肝障害があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.8 急性腎障害 (頻度不明)

[8.5 参照]

<解説>

11.1.1 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た。本剤の投与開始前、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、観察を十分に行うこと。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。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うこと。 (「V-3. 用法及び用量」、 「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」 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、ケラトアカントーマ、ボーエン病を集計した。

※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る。

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kantoma、10サンプル（17.2%）がケラトアkantoma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なかった。

※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kantoma、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た。

- 11.1.2 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なかったが、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た。

また、他の海外臨床試験（海外第Ⅰ相臨床試験 [PLX06-02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る。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例認められている。

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うこと。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

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うこと。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」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る。

- 11.1.3 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JO28178試験）において、過敏症は、11例中9例（81.8%）に発現した。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、そう痒症、末梢性浮腫等）に該当する事象であり、最も多く発現した事象は発疹であった。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、適切な処置を行うこと。（「Ⅷ－2. 禁忌内容とその理由」参照）

臨床試験における過敏症の発現状況（有害事象^{※1}）

	国内第 I/II 相臨床試験	海外第 III 相臨床試験	
試験名	JO28178 試験	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る。

11.1.4 本剤の投与により、皮膚障害があらわれることがある。

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る。

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、適切な処置を行うこと。

臨床試験における皮膚障害の発現状況（有害事象^{※2}）

	国内第 I/II 相臨床試験	海外第 III 相臨床試験	
試験名	JO28178 試験	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る。

11.1.5 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、適切な処置を行うこと。

11.1.6 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%）に発現した。発現した事象は心電図 QT 延長 2 例、意識消失 1 例であった。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る。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すること。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うこと。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すること。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）がないか確認すること。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、適切な処置を行うこと。（「V-3. 用法及び用量」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.3」、「VIII-6（1）合併症・既往歴のある患者」）

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 ドポアント/QT 延長」の広義に該当する有害事象を集計した。

※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る。

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）

11.1.7 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 増加であった。

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る^{※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すること。

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、適切な処置を行うこと。（「V-3. 用法及び用量」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」、「VIII-6（1）合併症・既往歴等のある患者」参照）

臨床試験における肝障害の発現状況（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	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%)

※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る。

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）

11.1.8 市販後に、本剤との因果性が否定できない急性腎障害の症例が報告されたため、「重大な副作用」に記載し注意喚起を行っている。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。（「V-3. 用法及び用量」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.5」参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹（湿疹、丘疹等）（54.0%）、光線過敏症（46.0%）、脱毛症（46.0%）、過角化（25.9%）、そう痒症（21.8%）、皮膚乾燥、紅斑、日光性角化症、脂漏性角化症、手足症候群、毛孔性角化症、皮膚病変、毛包炎	ざ瘡様皮膚炎、皮膚剥脱、ざ瘡、メラノサイト性母斑、稗粒腫、皮膚囊腫、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	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	

		膚炎、寝汗、多汗症、皮膚腫瘤、皮膚変色		
耳		回転性めまい		
眼		ブドウ膜炎、眼充血、流涙増加、眼乾燥、結膜炎、羞明、眼刺激、霧視	眼痛	網膜静脈閉塞
筋・骨格	関節痛 (49.4%)、筋骨格痛、四肢痛	筋骨格硬直、関節炎、関節腫脹、背部痛、筋力低下、筋痙縮	関節滲出液、頸部痛、変形性関節症、腱痛、デュピトラン拘縮	
血液・凝固		貧血、リンパ球減少、血小板減少、好中球減少	好酸球増加症、白血球減少	
呼吸器		呼吸困難、咽頭喉頭痛、上気道感染(鼻咽頭炎、副鼻腔炎、上気道感染等)		
消化器	悪心 (26.1%)、下痢 (21.3%)、嘔吐、腹痛	口内炎、逆流性食道炎、口唇炎、便秘、口内乾燥、消化不良、腹部膨満	鼓腸、口唇腫脹、腹部不快感、嚥下障害、膵炎	
肝臓	血中ビリルビン増加、Al-P 上昇、ALT 上昇、AST 上昇	γ-GTP 増加		
心・血管系	ほてり	リンパ浮腫	血管炎、動悸	
精神神経系	頭痛、味覚異常、末梢神経障害	不眠症、浮動性めまい、知覚過敏、嗜眠	傾眠、振戦	顔面神経麻痺
生殖器		乳頭痛		
代謝	食欲減退	低カリウム血症、脱水	高コレステロール血症	
その他	疲労 (43.7%)、皮膚乳頭腫 (21.6%)、浮腫 (全身性浮腫、末梢性浮腫)、発熱、体重減少	疼痛、乾燥症、棘細胞腫、悪寒、乳頭腫、アクロコルドン、インフルエンザ様疾患、カンジダ症、胸痛、全身健康状態低下、眼瞼乳頭腫、小結節	ヘルペスウイルス感染、腫瘤、転倒、乳頭腫ウイルス感染、膿瘍	

〈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ない。

①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る。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すること。

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）

②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る。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）がないか確認すること。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。

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）

③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る。

④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る。

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）

⑤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る。

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）

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

【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)

	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)

	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 (%)		
そう痒症		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)
皮膚囊腫		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)
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)
そう痒性皮疹		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)
囊胞性ざ瘡		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)

	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 (%)		
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)
全身性そう痒症		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)
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)

	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 (%)		
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)
関節可動域低下		1 (0.3)	1 (0.3)
四肢不快感		1 (0.3)	1 (0.3)
下肢腫瘍		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)

	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 (%)		
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)
けん怠感	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)
棘細胞腫		12 (3.6)	12 (3.4)
乳頭腫		10 (3.0)	10 (2.9)
アхро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)
ボーエン病		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)

	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 (%)		
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)
膵炎		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)
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)

	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 (%)		
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)
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 Q T 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)

	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)
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)

	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 (%)		
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)
眼そう痒症		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)
眼瞼そう痒症		1 (0.3)	1 (0.3)
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)
単径部感染		1 (0.3)	1 (0.3)

	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 (%)		
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)
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)

	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 (%)		
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)
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)
乳房腫瘍		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)

	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 (%)		
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)
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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

<解説>

PTP 包装の薬剤に共通した注意事項である。
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うこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外市販後の自発報告において、*RAS* 遺伝子変異を有する慢性骨髄単球性白血病の進行が報告されている³⁷⁾。

15.1.2 本剤とイピリムマブを併用投与した海外第 I 相臨床試験において、重度の肝機能障害が高頻度に発現し、忍容性が認められなかった³⁸⁾。

<解説>

15.1.1 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る。

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すること。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、適切な処置を行うこと。

(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直後に CMML の進行が促進し (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る。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る³⁷⁾。

15.1.2 本剤とイピリムマブを併用投与した海外第 I 相臨床試験において、併用投与を受けた 10 例中 6 例で Grade3 のトランスアミナーゼ上昇が報告され、忍容性が認められなかったことから設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

<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た。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁹⁾

試験項目	細胞種・動物種	投与経路	処置濃度又は投与量	試験結果
心血管系				
hERG試験 (K ⁺ チャネル)	hERG発現 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	設定濃度：0.3、1、3 μ mol/L 実測値 ^{注1)} ：0.35、0.61、1.90 μ mol/L	IC ₅₀ : 1.24 μ mol/L
プルキンエ線維 試験	イヌ摘出心 筋 プルキンエ 線維	<i>in vitro</i>	設定濃度：0、0.2、2、 20 μ mol/L 実測値 ^{注2)} ：7.26、7.86 μ mol/L (20 μ mol/Lの2検体)	8 μ mol/L(最終濃 度添加時の総薬 物濃度)まで、対 照群との間に統 計的有意差なし
心電図テレメトリー 試験(覚醒下)	イヌ	漸増経口 投与 ^{注3)}	0、30、100、1,000mg/kg	無毒性量： 1,000mg/kg
中枢神経系				
機能観察総合評価 (FOB)変法 質的運動活動性	ラット	単回経口 投与	0、30、100、1,000mg/kg	無毒性量： 1,000mg/kg
呼吸系				
ヘッドアウト型 プレチスモグラフ	ラット	単回経口 投与	0、30、100、1,000mg/kg	無毒性量： 1,000mg/kg

注1) 実施濃度は各濃度溶液を HPLC で測定した結果。

注2) 実施濃度は各濃度溶液を HPLC で測定した結果。設定濃度 0.2、2 μ mol/L については定量限界以下。

注3) wash out 期間 2 日間をおいた漸増投与。

安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系、呼吸系の機能に及ぼす影響について各種細胞及び動物を用いて検討した。

心血管系の機能に及ぼす影響については、hERG 試験の IC₅₀ は 1.24 μ mol/L、イヌ摘出心筋を用いたプルキンエ線維試験では 8 μ mol/L まで影響はみられず、覚醒イヌテレメトリー試験でも薬物の影響は認めなかった。

中枢神経系及び呼吸系の機能に及ぼす影響については、ラットを用いた経口投与試験を実施し、異常は観察されなかった。

(3) その他の薬理試験

<参考情報>⁴⁰⁾

有棘細胞癌モデルに対する作用(マウス)

ヒト有棘細胞癌(cuSCC)株 A431 細胞(5 \times 10⁶ cells/匹)を胸腺欠損マウス側腹部に皮下移植した xenograft モデルを用い、移植腫瘍体積が約 130mm³に達した移植後 13 日目より、ベムラフェニブ(6.25、12.5、25 及び 75mg/kg を 1 日 2 回)を 16 日間経口投与した。その結果、25 及び 75mg/kg 投与群で用量依存的な腫瘍増殖促進作用がみられた。

更に、投与終了時に腫瘍組織中の pMAPK(pERK)量及び pMEK1 量を免疫組織化学(IHC)解析したところ、溶媒(2% Klucel LF [pH4])投与群と比較してベムラフェニブ 75mg/kg を投与した腫瘍で pERK のわずかな増加が認められた。このことからベムラフェニブによる pERK 増加が cuSCC の腫瘍増殖促進に寄与している可能性が示唆された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴¹⁾

ベムラフェニブの単回投与毒性はラット及びイヌを用いて評価した。

ラットにベムラフェニブ（30、100、300、1,000mg/kg）を強制経口投与したところ、いずれの用量においても薬物に関連した一般症状、異常所見は観察されなかった。

イヌにベムラフェニブを100、300、1,000mg/kgの用量で、それぞれ0、4、7日目に強制経口投与し、漸増投与による忍容性を検討したところ、漸増投与後に軟便・黄色粘液状便、嘔吐が認められた。

急性毒性試験

動物種	投与経路/期間	投与量	概略の致死量
ラット	単回経口投与	30、100、300、1,000mg/kg	概略の致死量：>1,000mg/kg
イヌ	単回経口投与 (漸増 0、4、7日目)	0日目：100mg/kg 4日目：300mg/kg 7日目：1,000mg/kg	概略の致死量：>1,000mg/kg
	4日間反復経口投与	100mg/kg/日	概略の致死量：100mg/kg

(2) 反復投与毒性試験⁴²⁾

ベムラフェニブの反復投与毒性はラット及びイヌを用いて評価した。

ラット、イヌともに28日間反復経口投与試験（1日1回投与）では、無毒性量は最高用量である1,000mg/kgであった。

ラット26週間反復経口投与試験（1日1回投与）、イヌ13週間反復経口投与試験（1日1回投与）では、投与可能な最大用量である450mg/kg/日群において毒性はみられなかった。

イヌ39週間反復経口投与試験ではより高い曝露量が得られる1日2回投与を実施した。この試験では最高用量である900mg/kg/日で動物の一般状態の悪化が認められたため37日目まで投与を中止した。同試験における状態悪化による安楽死の1/2例に、胸骨骨髄の壊死が認められた。

1日2回投与で実施したイヌ13週間反復経口投与試験では、150及び300mg/kg/日でALT、AST、GGT、ALPの増加を伴う、ごく軽度から軽度の肝細胞壊死及び肝細胞変性が認められた。加えて同用量では、肝細胞壊死及び肝細胞変性に関連して肝細胞及びクッパー細胞にごく軽度から軽度の色素沈着、血管周囲の細胞浸潤ならびにクッパー細胞数の増加がみられた。これらの変化は休薬により回復又は回復傾向を示し、4週間の回復期間終了時には肝障害を示唆する所見はみられなかった。イヌ13週間反復経口投与試験（1日2回投与）で認められた肝臓所見は、概して、早期終了（10日目）した39週間反復経口投与試験の瀕死剖検例2例で観察された所見と類似したものであった。

反復投与毒性試験

動物種	投与経路/期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量/無影響量/ 最大耐量 (mg/kg/日)
ラット	1日1回経口投与 (28日間)	0、30、100、1,000	無毒性量：1,000 無影響量：30
	1日1回経口投与 (26週間)	0、10、50、450	無毒性量：450
イヌ	1日1回経口投与 (28日間)	0、30、100、1,000	無毒性量：1,000 無影響量：30
	1日1回経口投与 (13週間)	0、30、150、450	無毒性量：450
	1日2回経口投与 (39週間:37日目で投与終了)	0、100、300、900/600* ¹ 、 600* ²	無毒性量：算出不可 最大耐量：300
	1日2回経口投与 (13週間)	0、150、300	無毒性量：150未満 最大耐量：150未満

*1：900mg/kg/日群は、10日目の1回目投与後に休薬した後、19～37日目まで600mg/kg/日に減量し投与を再開したが、37日目に重篤な一般状態悪化例が2例（機能低下と脱水）認められたため本試験を中止した。

*2：別途、600mg/kg/日群 2 例（雌雄各 1 例）を 19 日目より追加した。

(3) 遺伝毒性試験

(*in vitro*、ラット)⁴³⁾

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラット小核試験において、遺伝毒性を示唆する所見は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験²⁸⁾

生殖発生毒性試験として、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を実施した。

ICH S9 ガイドラインでは「受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」及び「出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験」は抗悪性腫瘍薬の製造販売承認申請に求められていないことから、試験を実施しなかった。なお、雌雄生殖器に対する影響は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験で検討し、病理組織学的変化はみられなかった。

生殖発生毒性試験

動物種	投与経路/期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	経口投与 (妊娠 6～17 日) *	0、30、150、800	母動物：150、胚・胎児：800
	経口投与 (妊娠 6～17 日)	0、30、100、250	母動物：250、胚・胎児：250
ウサギ	経口投与 (妊娠 7～20 日) *	0、30、150、450	母動物：150、胚・胎児：150
	経口投与 (妊娠 7～20 日)	0、30、150、450	母動物：150、胚・胎児：450

*：用量設定試験

各試験の結果を以下に示す。

1) ラットを用いた試験

用量設定試験では、800mg/kg/日で妊娠 6～18 日に摂餌量減少 (最大 12%)、体重増加抑制 (最大 27%) の母動物毒性が認められたが、胚・胎児毒性及び催奇形性の兆候はみられず、母動物に対する無毒性量は 150mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 800mg/kg/日と考えられた。用量設定試験の結果からベムラフェニブの高用量を 250mg/kg/日に設定したところ、250mg/kg/日まで母動物及び胚・胎児に対するベムラフェニブの影響はみられなかった。投与 4 時間後の胎児血漿中未変化体濃度は母動物血漿中濃度の 3.1～5.5% であり、ベムラフェニブの胎児への移行は認められたものの低値であった。

2) ウサギを用いた試験

用量設定試験では、母動物に死亡、一般状態の悪化がみられたため、妊娠 11 日までに生存例の全例を切迫剖検した。30 及び 150mg/kg/日では母動物及び胎児の発生に薬物の影響は認められず、母動物及び胎児の無毒性量は 150mg/kg/日と考えられた。用量設定試験の結果からベムラフェニブの高用量 450mg/kg/日で妊娠 7～21 日に摂餌量減少 (最大 22%)、体重増加抑制 (最大 50%) の母動物毒性が認められたが、胚・胎児毒性及び催奇形性の兆候はみられず、母動物の無毒性量は 150mg/kg/日、胚・胎児の発生に関する無毒性量は 450mg/kg/日であった。投与 4 時間後の胎児血漿中未変化体濃度は母動物血漿中濃度の 1.8～6.3% であり、ベムラフェニブの胎児への移行は認められたものの低値であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性 (*in vitro*、ラット) ⁴⁴⁾

光毒性試験

動物種	投与経路/期間	投与量	試験結果
マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3	<i>in vitro</i>	0.004~9.000µg/mL	IC ₅₀ : UVA 非照射状態 >9µg/mL UVA 照射状態 0.197 µg/mL photo irritation factor : >45.6
ヘアレスラット	経口投与 (7日間連投)	0、30、150、450mg/kg/日 UVA light 5~35 J/cm ²	陰性

①線維芽細胞 Balb/c 3T3 を用いた試験 (*in vitro*)

ベムラフェニブは 290~700nm の間の波長を吸収するため、光毒性の潜在リスクを検討する目的で 3T3 線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取り込み試験を実施した。その結果、細胞生存率の IC₅₀ は UVA 非照射状態 (対照群) で >9µg/mL、UVA 照射状態では 0.197µg/mL であり、photo irritation factor (非照射群の IC₅₀/照射群の IC₅₀) は >45.6 と算出された。Photo irritation factor の閾値は 5 である (*in vivo* の活性を予測するバリデーション試験の結果を基に決定) ことから、本試験条件下においてベムラフェニブは光毒性が陽性と判断された。

②ヘアレスラットを用いた試験

雌ヘアレスラットにベムラフェニブを 0、30、150、450mg/kg/日の用量で 7 日間経口投与し、最終投与 1.5 時間後に 5~35J/cm² の UVA を照射した。照射後 4 及び 20 時間目に皮膚反応を観察した結果、8-Methoxypsoralen (陽性対照) では皮膚に発赤がみられたが、ベムラフェニブでは 450mg/kg/日まで光毒性に関連した皮膚反応は認められず、*in vivo* 試験では光毒性は陰性であった。

2) 細胞毒性試験 (*in vitro*) ⁴⁴⁾

細胞毒性試験

動物種	投与経路	投与量	試験結果
ヒト、イヌ、ラットの骨髄細胞	<i>in vitro</i>	0.75~125µmol/L	細胞毒性 (全動物種) : ベムラフェニブによる直接的な影響はみられない (125µmol/L でも 100% 抑制には達しない)

イヌを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験 (38 日目以降投与中止) の安楽死剖検例 1 例で観察された骨髄壊死がベムラフェニブの直接作用によるかどうかを検討するため、骨髄細胞を用いた *in vitro* 細胞毒性試験を実施した。

ラット、イヌ、ヒトの骨髄細胞 (幹細胞含む) を 0.75~125µmol/L の濃度のベムラフェニブで処理し、リンパ造血系細胞の増殖に対する影響を検討した結果、3 種の動物種のいずれの細胞系においてもベムラフェニブによる直接的な細胞毒性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ゼルボラフ®錠 240mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ベムラフェニブ 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

湿気を避けて保存すること（PTP包装のまま保存すること）。

<解説>

「IV－4. 製剤の各種条件下における安定性」参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：ゼルボラフ錠 240mg 患者ハンドブック

「I. 概要」「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2011年8月17日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ゼルボラフ®錠 240mg	2014年12月26日	22600AMX01406	2015年2月24日	2015年2月26日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年間：2014年12月26日～2024年12月25日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゼルボラフ錠 240mg	4291037F1022	4291037F1022	123949201	622394901

14. 保険給付上の注意

本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において、「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。」とされているので、*BRAF* 遺伝子変異を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること。
なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

(平成 30 年 3 月 26 日付保医発 0326 第 8 号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Wan PTC, et al. Cell. 2004;116(6):855-67. (PMID : 15035987)
- 2) 変異 BRAF キナーゼに対する阻害活性 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
- 3) Yang H, et al. Cancer Res. 2010;70(13):5518-27. (PMID : 20551065)
- 4) Chapman PB, et al. N Engl J Med. 2011;364(26):2507-16. (PMID : 21639808)
- 5) 薬物動態、QT 延長評価サブスタディ (NP22657) (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.3.6.1)
- 6) 海外第 I 相臨床試験 (PLX06-02) (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.7.6.1.2)
- 7) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 (NO25026 [BRIM3] 試験) 追加解析時 (安全性) (カットオフ日：2012 年 12 月 30 日)
- 8) 国内第 I / II 相臨床試験 (JO28178) (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.7.3.2.4)
- 9) Davies H, et al. Nature. 2002;417(6892):949-54. (PMID : 12068308)
- 10) Fransén K, et al. Carcinogenesis. 2004;25(4):527-33. (PMID : 14688025)
- 11) 社内資料：海外第 II 相臨床試験 (NP22657 試験)
- 12) BRAF V600 変異キナーゼに対する選択性 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
- 13) RAF-MEK-ERK シグナル伝達経路に対する選択的阻害 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
- 14) BRAF V600 変異発現癌細胞株に対する細胞増殖抑制 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1.3)
- 15) BRAF V600E 発現ヒト悪性黒色腫株 xenograft モデルに対する抗腫瘍効果 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.2.1)
- 16) 患者を対象とする国内臨床試験 (JO28178) (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- 17) Grippo JF, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2014;73(1):103-11. (PMID : 24178368)
- 18) 社内資料：食事の影響試験 (NP25396)
- 19) 社内資料：海外臨床薬物相互作用試験 (NP22676 試験)
- 20) 社内資料：リファンピシンの海外臨床薬物相互作用試験 (GO28052)
- 21) 社内資料：イトラコナゾールとの海外臨床薬物相互作用試験 (GO29475)
- 22) 社内資料：チザニジンとの海外臨床薬物相互作用試験 (GO28396)
- 23) 社内資料：ジゴキシンの海外臨床薬物相互作用試験 (GO28394)
- 24) 母集団薬物動態解析 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.4)
- 25) *In vivo* における吸収 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.4.3.2)
- 26) ラット組織中濃度 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.4.4.1)
- 27) Maleka A, et al. J Clin Oncol. 2013;31(11):e192-3. (PMID : 23401457)
- 28) 生殖発生毒性試験 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.6.6)
- 29) *In vitro* 血漿蛋白結合及び血球移行性 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.1.1.1)
- 30) Goldinger SM, et al. Pharmacol Res Perspect. 2015;3(2):e00113. (PMID : 25729580)
- 31) *In vivo* 代謝 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.4.5.3)
- 32) 代謝関与酵素 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.1.2.3)
- 33) 薬物代謝酵素阻害 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.1.3.2)
- 34) 尿・糞中排泄 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.4.6.1)
- 35) 胆汁中排泄 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.4.6.2)
- 36) トランスポーターを介した *in vitro* 輸送 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.1.3.3)
- 37) Callahan MK, et al. N Engl J Med. 2012;367(24):2316-21. (PMID : 23134356)
- 38) Ribas A, et al. N Engl J Med. 2013;368(14):1365-6. (PMID : 23550685)
- 39) 安全性薬理試験 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.2.4)
- 40) 副次的薬理試験 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.2.3)
- 41) 急性毒性試験 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.6.2)
- 42) 反復投与毒性試験 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.6.3)
- 43) 遺伝毒性試験 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.6.4)
- 44) その他の毒性試験 (2014 年 12 月 26 日承認、CTD2.6.6.8)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量：「V-1. 効能又は効果」「V-3. 用法及び用量」参照

<主要国における承認取得状況>

国名：米国（2017年11月）

承認年月	2011年8月
効能・効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Unresectable or Metastatic Melanoma ZELBORAF® is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test.</p> <p>Limitation of Use: ZELBORAF is not indicated for treatment of patients with wild-type BRAF melanoma.</p> <p>1.2 Erdheim-Chester Disease ZELBORAF® is indicated for the treatment of patients with Erdheim-Chester Disease (ECD) with BRAF V600 mutation.</p>
用法・用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.2 Recommended Dose The recommended dose of ZELBORAF is 960 mg (four 240 mg tablets) orally every 12 hours with or without a meal. A missed dose can be taken up to 4 hours prior to the next dose.</p> <p>Treat patients with ZELBORAF until disease progression or unacceptable toxicity occurs. Do not take an additional dose if vomiting occurs after ZELBORAF administration, but continue with the next scheduled dose.</p> <p>Do not crush or chew the tablets.</p>

国名：EU（2019年10月）

承認年月	2012年2月
効能・効果	<p>4.1 Therapeutic indications Vemurafenib is indicated in monotherapy for the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma.</p>
用法・用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Posology The recommended dose of vemurafenib is 960 mg (4 tablets of 240 mg) twice daily (equivalent to a total daily dose of 1,920 mg). Vemurafenib may be taken with or without food, but consistent intake of both daily doses on an empty stomach should be avoided.</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

<本邦における使用上の注意>

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、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。[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。妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児への影響は認められていないが、最大投与量における AUC は臨床曝露量の約 1.2 倍（ラット）及び約 0.5 倍（ウサギ）であった。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、ベムラフェニブは乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質であるため、乳汁移行の可能性がある。[16.7.5 参照]

<FDA (米国添付文書 : 2017 年 11 月) >

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, ZELBORAF can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology*]. There are no available data on the use of ZELBORAF in pregnant women to determine the drug-associated risk; however, placental transfer of vemurafenib to a fetus has been reported. Exposure to vemurafenib could not be achieved in animals at levels sufficient to fully address its potential toxicity in pregnant women. Advise pregnant women of the potential harm to a fetus.

The estimated background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Vemurafenib showed no evidence of developmental toxicity in rat fetuses at doses up to 250 mg/kg/day (approximately 1.3 times the clinical exposure at 960 mg twice daily based on AUC) or rabbit fetuses at doses up to 450 mg/kg/day (approximately 0.6 times the clinical exposure at 960 mg twice daily based on AUC). Fetal drug levels were 3–5% of maternal levels, indicating that vemurafenib has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus.

8.2 Lactation

There is no information available regarding the presence of vemurafenib in human milk, effects on the breastfed infant, or effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed infant, including malignancy, severe dermatologic reactions, QT prolongation, hepatotoxicity, photosensitivity, and ophthalmologic toxicity, [see *Warnings and Precautions*], advise women not to breastfeed during treatment with ZELBORAF and for 2 weeks after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Based on its mechanism of action, ZELBORAF can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZELBORAF and for 2 weeks after the final dose.

<オーストラリアの分類 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy>

D (2020 年 3 月)

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

<本邦における使用上の注意>

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。

米国添付文書及び EU の SPC における記載は以下のとおりである。

小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国添付文書 (2017 年 11 月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of ZELBORAF in pediatric patients

出典	記載内容
	<p>have not been established. Vemurafenib was studied in 6 adolescent patients 15 to 17 years of age with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation. A maximum tolerated dose was not reached with doses up to vemurafenib 960 mg twice daily. No new safety signals were observed. Vemurafenib steady-state exposure in these 6 adolescent patients was generally similar to that in adults.</p>
EU の SPC (2019 年 10 月)	<p>4.2 Posology and method of administration <u>Posology</u> <i>Special population</i> Paediatric population The safety and efficacy of vemurafenib in children less than 18 years old have not been established.</p> <p>4.8 Undesirable effects <u>Special populations</u> <i>Paediatric population</i> The safety of vemurafenib in children and adolescents has not been established. No new safety signals were observed in a clinical study with six adolescent patients.</p>

XⅢ. 備考

その他の関連資料

〈追加のリスク最小化活動として作成されている資料〉

- ・ゼルボラフ錠 240mg 適正使用ガイド
- ・ゼルボラフ錠 240mg 患者ハンドブック

中外製薬株式会社ホームページ参照

<https://chugai-pharm.jp/product/zet/tab/>

