

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

添付文書改訂のお知らせ

2020年11月

—抗悪性腫瘍剤—
BRAF阻害剤
創薬、処方箋医薬品[※]
ビラフトビ®カプセル 50mg
ビラフトビ®カプセル 75mg
《BRAFTOVI® Capsules》
エンコラフェニブカプセル

—抗悪性腫瘍剤—
MEK阻害剤
創薬、処方箋医薬品[※]
メクトビ®錠 15mg
《MEKTOVI® Tablets》
ビメチニブ錠

製造販売
ONO 小野薬品工業株式会社

提携
ARRAY

お問い合わせ先：くすり相談室
電話 0120-626-190
受付時間 9：00～17：00
(土日・祝日・会社休日を除く)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記の2製品3製剤につきまして「がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能又は効果が追加承認されました。それに伴い、4. 効能又は効果、5. 効能又は効果に関連する注意、6. 用法及び用量、7. 用法及び用量に関連する注意、11. 副作用、16. 薬物動態、17. 臨床成績、18. 薬効薬理及び23. 主要文献を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。なお、今回の添付文書の改訂に伴い新記載要領に基づく記載に変更しておりますが、以下の改訂前後対照表では追加承認に伴う改訂内容を提示しております。

今後のご使用に際しましては、新しい添付文書をご参照下さいますようお願い申し上げます。

改訂後の添付文書につきましてはPMDAホームページ「医薬品に関する情報」

(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 及び小野薬品工業医療関係者向けホームページ

(<https://www.ononavi1717.jp/>) に掲載されます。

なお、使用上の注意の改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「医薬品安全対策情報 DRUG SAFETY UPDATE (DSU)」No. 295 (2020年12月発行予定) にも掲載されます。

1. 改訂内容 (____：追記又は変更、——：削除、~~~~~：記載箇所移動)

●ビラフトビ®カプセル 50mg／ビラフトビ®カプセル 75mg

改訂後	改訂前
2020年11月改訂	2020年9月改訂
4. 効能又は効果 ○がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	〔効能・効果〕 ↳ 追加
5. 効能又は効果に関連する注意 〈効能共通〉	〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 ↳ 追加
5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、 <i>BRAF</i> 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である： https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html	(1) 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、 <i>BRAF</i> 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。 ↳ 追加
〈がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉	↳ 追加
5.4 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。	

改 訂 後	改 訂 前																												
<p>6. 用法及び用量 〈がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉 セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 300mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>〔用法・用量〕</p> <p>⇐ 追加</p>																												
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 〈がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉 7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。 7.4 ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の両剤を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。 7.5 セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、セツキシマブ（遺伝子組換え）を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。 7.6 併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビニメチニブの併用の必要性を判断すること。</p> <p>減量して投与を継続する場合の投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">減量レベル^{※3}</th> <th style="text-align: center;">投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">通常投与量</td> <td style="text-align: center;">300mg 1 日 1 回</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 段階減量</td> <td style="text-align: center;">225mg 1 日 1 回</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2 段階減量</td> <td style="text-align: center;">150mg 1 日 1 回</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3 段階減量</td> <td style="text-align: center;">投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>※3：減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能</p> <p>副作用発現時の用量調節基準</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">副作用</th> <th style="text-align: center;">程度^{※4}</th> <th style="text-align: center;">処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3" style="vertical-align: top;">網膜疾患、ぶどう膜炎</td> <td style="text-align: center;">Grade 2</td> <td>Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は 1 段階減量して投与。</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Grade 3</td> <td>Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Grade 4</td> <td>投与中止。</td> </tr> <tr> <td>網膜静脈閉塞</td> <td style="text-align: center;">Grade 1 以上</td> <td>投与中止。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="vertical-align: top;">眼障害（上記以外）</td> <td style="text-align: center;">Grade 3</td> <td>Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。21 日以内で回復しない場合、投与中止。</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Grade 4</td> <td>投与中止。</td> </tr> </tbody> </table>	減量レベル ^{※3}	投与量	通常投与量	300mg 1 日 1 回	1 段階減量	225mg 1 日 1 回	2 段階減量	150mg 1 日 1 回	3 段階減量	投与中止	副作用	程度 ^{※4}	処置	網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は 1 段階減量して投与。	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。	Grade 4	投与中止。	網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。	眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。21 日以内で回復しない場合、投与中止。	Grade 4	投与中止。	<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>⇐ 追加</p>
減量レベル ^{※3}	投与量																												
通常投与量	300mg 1 日 1 回																												
1 段階減量	225mg 1 日 1 回																												
2 段階減量	150mg 1 日 1 回																												
3 段階減量	投与中止																												
副作用	程度 ^{※4}	処置																											
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は 1 段階減量して投与。																											
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。																											
	Grade 4	投与中止。																											
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。																											
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。21 日以内で回復しない場合、投与中止。																											
	Grade 4	投与中止。																											

改 訂 後			改 訂 前
副作用	程度※4	処置	← 追加
AST 増加、ALT 増加	Grade 2(血清ビリルビン上昇を伴わない場合)	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。	
	Grade 2(血清ビリルビン上昇を伴う場合)	Grade 1 以下に回復するまで休薬。7 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。7 日以内で回復しない場合、投与中止。	
	Grade 3(血清ビリルビン上昇を伴わない場合)	Grade 1 以下に回復するまで休薬。14 日以内で回復し再開する場合、同量で投与。14 日超で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。	
	Grade 3(血清ビリルビン上昇を伴う場合)及び Grade 4	投与中止。	
血清CK 上昇	Grade 3-4 (血清クレアチニン上昇を伴う場合)	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。21 日以内で回復しない場合、投与中止。	
心電図 QT延長	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60ms以下の場合	QTc 値が 500ms を下回るまで休薬。再開する場合、1 段階減量して再開すること。ただし、再発した場合、投与中止。	
	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60msを超える場合	投与中止。	
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。	
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1 段階減量して投与。	
	Grade 4	投与中止。	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 2	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1 段階減量して投与することを考慮。	
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。ただし、再発を繰り返す場合、1 段階減量して投与又は投与中止することも考慮。	
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。	
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。21 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与することを考慮。	
	Grade 4	投与中止。	

※4 : Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

改訂後	改訂前
<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 皮膚悪性腫瘍 基底細胞癌 (0.3%)、ケラトアカントーマ (0.5%)、新たな原発性悪性黒色腫 (頻度不明) 等の皮膚悪性腫瘍があらわれることがある。[8.1 参照]</p> <p>11.1.2 眼障害 網膜障害 (10.0%)、ぶどう膜炎 (虹彩炎、虹彩毛様体炎を含む) (1.4%) 等の眼障害があらわれることがある。[8.3 参照]</p> <p>11.1.3 心機能障害 左室機能不全 (0.5%)、駆出率減少 (2.9%) 等の心機能障害があらわれることがある。[8.5、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.4 肝機能障害 AST (4.1%)、ALT (5.2%)、γ-GTP (4.1%)、ビリルビン (0.5%) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]</p> <p>11.1.5 横紋筋融解症 (0.2%) [8.6 参照]</p> <p>11.1.6 高血圧 (2.4%)、高血圧クリーゼ (0.2%) [8.7参照]</p> <p>11.1.7 出血 消化管出血 (2.7%) 等の出血があらわれることがある。</p> <p>11.1.8 手掌・足底発赤知覚不全症候群 (7.9%) 悪性黒色腫に対する本剤の単独投与時にビニメチニブとの併用投与時と比較して、手掌・足底発赤知覚不全症候群等の発現頻度が増加する傾向が認められているので、ビニメチニブを中止し本剤を継続する場合は、観察を十分に行い、これらの事象の発現に十分に注意すること。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 皮膚悪性腫瘍 基底細胞癌 (0.5%)、ケラトアカントーマ (1.0%) 等の皮膚悪性腫瘍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。</p> <p>2) 眼障害 網膜障害 (18.8%)、ぶどう膜炎 (4.2%) 等の眼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。</p> <p>3) 心機能障害 左室機能不全 (1.0%)、駆出率減少 (5.2%) 等の心機能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。</p> <p>4) 肝機能障害 AST (GOT) (6.3%)、ALT (GPT) (8.3%)、γ-GTP (12.5%)、ビリルビン (1.0%) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、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。</p> <p>5) 横紋筋融解症 横紋筋融解症 (0.5%) があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意し、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。</p> <p>6) 高血圧、高血圧クリーゼ 高血圧 (6.3%) 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。また、高血圧クリーゼ (0.5%) があらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。高血圧クリーゼが認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 出血 消化管出血 (2.1%) 等の出血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。</p> <p>8) 手掌・足底発赤知覚不全症候群 手掌・足底発赤知覚不全症候群 (6.8%) 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。</p>

改訂後			改訂前		
11.2 その他の副作用			(2) その他の副作用		
	5%以上	5%未満		5%以上	5%未満
(省略)			(省略)		
眼障害	霧視	眼瞼炎、色視症、眼乾燥、眼の障害、眼刺激、羞明、硝子体浮遊物、変視症、視力障害、結膜炎	眼障害	視力障害、霧視	眼瞼炎、色視症、眼乾燥、眼の障害、眼刺激、羞明、硝子体浮遊物、変視症
胃腸障害	下痢(33.3%)、悪心(28.9%)、嘔吐、腹痛、便秘、口内炎	腹部不快感、腹部膨満、大腸炎、口内乾燥、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、膵炎、アミラーゼ増加	胃腸障害	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、下痢	腹部不快感、腹部膨満、大腸炎、口内乾燥、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、口内炎、膵炎、アミラーゼ増加
全身障害	疲労(25.1%)、無力症、発熱	悪寒、冷感、インフルエンザ様疾患、浮腫(末梢性浮腫等)、末梢腫脹、全身健康状態低下、乾燥症、倦怠感	全身障害	疲労、無力症、発熱	悪寒、冷感、インフルエンザ様疾患、浮腫(末梢性浮腫等)、末梢腫脹、全身健康状態低下、乾燥症
(省略)			(省略)		
感染症及び寄生虫症		毛包炎、爪真菌症、咽頭炎、ヘルペス感染、カンジダ感染、胃腸炎	感染症及び寄生虫症		毛包炎、爪真菌症、鼻咽頭炎、ヘルペス感染、カンジダ感染、胃腸炎
代謝及び栄養障害	食欲減退	高コレステロール血症、血中リン減少、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、リパーゼ増加、低ナトリウム血症	代謝及び栄養障害		高コレステロール血症、血中リン減少、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、食欲減退、リパーゼ増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛、血中CK増加	関節炎、背部痛、筋力低下、成長痛、筋骨格痛、四肢痛、頸部痛、四肢不快感、筋痙攣	筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋痙攣、筋肉痛、血中CK(CPK)増加	関節炎、背部痛、筋力低下、成長痛、筋骨格痛、四肢痛、頸部痛、四肢不快感
精神・神経系障害	頭痛	顔面麻痺、視野欠損、不安、不眠症、睡眠障害、異常感覚、錯感覚、失神、傾眠、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、味覚異常	精神・神経系障害	浮動性めまい、味覚異常、頭痛	顔面麻痺、視野欠損、不安、不眠症、睡眠障害、異常感覚、錯感覚、失神、傾眠、末梢性ニューロパチー
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、頻尿	腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、頻尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、胸水、発声障害	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、胸水
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡様皮膚炎(29.0%)、発疹(湿疹、丘疹等)(25.9%)、脱毛症、皮膚乾燥、過角化、そう痒症	皮膚炎、毛髪障害、毛質異常、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚腫瘍、皮膚色素減少、皮膚色素過剰、脂肪織炎、 <u>紅斑、掌蹠角皮症、皮膚病変</u>	皮膚及び皮下組織障害	発疹(湿疹、丘疹等)、脱毛症、皮膚乾燥、 <u>紅斑、過角化、そう痒症、掌蹠角皮症</u>	皮膚炎、毛髪障害、毛質異常、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚腫瘍、皮膚色素減少、皮膚色素過剰、ざ瘡様皮膚炎、脂肪織炎
(省略)			(省略)		
その他	メラノサイト性母斑	体重減少、体重増加、アクロコルドン、脂漏性角化症、乳頭腫、扁平上皮癌	その他		体重減少、体重増加、アクロコルドン、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、乳頭腫、扁平上皮癌

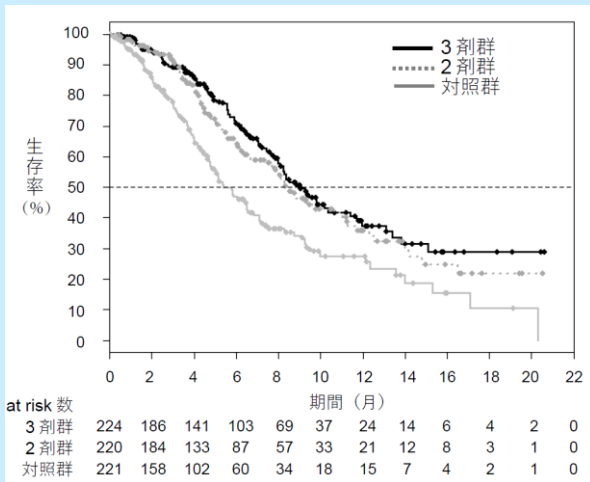
改 訂 後	改 訂 前												
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>16.1.1 反復投与</p> <p>〈がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉</p> <p><i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌患者 (37 例、日本人を含む) にビニメチニブ及びセツキシマブ (遺伝子組換え) との併用でエンコラフェニブ 300mg を 1 日 1 回反復投与したときのエンコラフェニブの薬物動態パラメータを以下に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験日(日)</th> <th>C_{max} (ng/mL)</th> <th>T_{max} (hr)</th> <th>AUC_{last} (ng·hr/mL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 (n=34)</td> <td>3950 ±2270</td> <td>2 (0.883, 6.25)</td> <td>13100 ±7170</td> </tr> <tr> <td>29 (n=29)</td> <td>3010 ±1750</td> <td>2 (0.950, 5.73)</td> <td>7650 ±3980</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差、T_{max} は中央値 (最小値、最大値)</p> <p>16.7 薬物相互作用</p> <p>16.7.2 その他</p> <p>注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。</p> <p>〈がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉</p> <p>セツキシマブ (遺伝子組換え) との併用、又はビニメチニブ及びセツキシマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 300mg を 1 日 1 回経口投与する。</p>	試験日(日)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)	1 (n=34)	3950 ±2270	2 (0.883, 6.25)	13100 ±7170	29 (n=29)	3010 ±1750	2 (0.950, 5.73)	7650 ±3980	<p style="text-align: center;">〔薬物動態〕</p> <p>1. 血漿中濃度</p> <p>省略 ↳ 追加</p> <p>7. 薬物相互作用</p> <p>(注) 本剤の承認された用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)</p> <p>↳ 追加</p>
試験日(日)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{last} (ng·hr/mL)										
1 (n=34)	3950 ±2270	2 (0.883, 6.25)	13100 ±7170										
29 (n=29)	3010 ±1750	2 (0.950, 5.73)	7650 ±3980										
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p>〈がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉</p> <p>17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302試験)</p> <p>一次治療又は二次治療後に増悪した <i>BRAF</i> V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 665 例 (日本人患者 20 例を含む) を対象に、<i>FOLFIRI</i>^{※2} 及びセツキシマブ^{※3} の併用投与又はイリノテカン^{※4} 及びセツキシマブ^{※3} の併用投与 (対照群) を対照として①本剤^{※5}、ビニメチニブ^{※6} 及びセツキシマブ^{※3} の併用投与 (3 剤群) 又は②本剤^{※5} 及びセツキシマブ^{※3} の併用投与 (2 剤群) の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間及び奏効率の結果^{※7} を以下に示す。対照群に対して 3 剤群及び 2 剤群は、全生存期間を統計学的に有意に延長し、奏効率は統計学的に有意に高値であった (2019 年 2 月 11 日データカットオフ)。また、3 剤群及び 2 剤群においてそれぞれ安全性評価対象となった 222 例中 208 例 (93.7%) 及び 216 例中 191 例 (88.4%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用は、3 剤群で下痢 118 例 (53.2%)、ざ瘡様皮膚炎 107 例 (48.2%)、悪心 79 例 (35.6%)、疲労 61 例 (27.5%)、嘔吐 57 例 (25.7%)、2 剤群でざ瘡様皮膚炎 60 例 (27.8%)、疲労 49 例 (22.7%)、悪心 44 例 (20.4%) であった。</p>	<p style="text-align: center;">〔臨床成績〕</p> <p>↳ 追加</p>												

改訂後

改訂前

- ※2: 2週間を1サイクルとして、第1日目に①イリノテカン 180mg/m²を90分かけて静脈内投与、②ホリナート 400mg/m²を120分かけて静脈内投与、③フルオロウラシル 400mg/m²を急速静脈内投与した後、フルオロウラシル 2,400mg/m²を46~48時間かけて静脈内投与
- ※3: 初回のみ 400mg/m²を120分かけて、その後 250mg/m²を60分かけて毎週静脈内投与
- ※4: 2週間を1サイクルとして、180mg/m²を90分かけて静脈内投与
- ※5: 300mgを1日1回投与
- ※6: 1回45mgを1日2回投与
- ※7: 本試験では、主要目的として、対照群に対する3剤群の奏効率及び全生存期間の優越性が検証された後、階層的な検定手順に従い、副次的である対照群に対する2剤群の全生存期間及び奏効率の解析が実施された

↳ 追加



		3 剤群	2 剤群	対照群
全生存期間	症例数	224 例	220 例	221 例
	中央値 (月)	9.0	8.4	5.4
	[95%信頼区間]	[8.0, 11.4]	[7.5, 11.0]	[4.8, 6.6]
	ハザード比 ^{※8} [95%信頼区間] p 値 ^{※9}	0.52 [0.39, 0.70] <0.0001	0.60 [0.45, 0.79] 0.0002	=
奏効率 ^{※10}	症例数 ^{※11}	111 例	113 例	107 例
	奏効率 (%)	26.1	20.4	1.9
	[95%信頼区間]	[18.2, 35.3]	[13.4, 29.0]	[0.2, 6.6]
	p 値 ^{※12}	<0.0001	<0.0001	=

- ※8: 層別 Cox 比例ハザードモデル (対照群との比較)
- ※9: 層別 log-rank 検定 (対照群との比較)
- ※10: RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR

改 訂 後	改 訂 前
<p>※11：本試験に最初に登録された 331 例が解析対象とされた</p> <p>※12：Cochran-Mantel-Haenszel 検定(対照群との比較)</p> <p>なお、部分集団解析による 2 剤群に対する 3 剤群のハザード比 [95%信頼区間] ※13 は、ECOG PS1 の集団 (3 剤群 109 例、2 剤群 107 例) で 0.71 [0.51, 0.99]、転移臓器数 ≥ 3 の集団 (3 剤群 111 例、2 剤群 103 例) で 0.63 [0.45, 0.90]、CRP 値 > 1mg/dL の集団 (3 剤群 95 例、2 剤群 79 例) で 0.65 [0.46, 0.92]、原発巣が未切除又は不完全切除の集団 (3 剤群 91 例、2 剤群 97 例) で 0.55 [0.38, 0.79] であり、3 剤群で OS が良好な傾向が認められた。一方、ECOG PS 0 の集団 (3 剤群 115 例、2 剤群 113 例; 0.99 [0.66, 1.47])、転移臓器数 ≤ 2 の集団 (3 剤群 113 例、2 剤群 117 例; 1.04 [0.72, 1.50])、CRP 値 ≤ 1 mg/dL の集団 (3 剤群 122 例、2 剤群 139 例); 1.02 [0.71, 1.46])、原発巣が完全切除の集団 (3 剤群 133 例、2 剤群 123 例); 1.00 [0.71, 1.41]) では、2 剤群と 3 剤群の OS は同程度であった (2019 年 8 月 15 日データカットオフ)。</p> <p>※13：全体集団において単変量Cox回帰モデル等により同定された、OSに影響を及ぼすと考えられる5つの患者背景因子 (CRP値 > 1 mg/dL、肝転移あり、CEA値 > 5 μg/L、CA19-9値 > 35U/mL 及び転移臓器数 ≥ 3) で調整した結果</p>	<p>↳ 追加</p>
<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.2 抗腫瘍効果</p> <p>18.2.1 In vitro</p> <p>エンコラフェニブは、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 A375 細胞株及び BRAF V600E 変異を有するヒト結腸・直腸癌由来細胞株 (COLO 205、HT-29 等) の増殖を抑制した。また、エンコラフェニブと MEK 阻害剤であるビニメチニブとの併用により、各薬剤単独と比較して、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株 (A375、COLO 800 等)、BRAF V600K 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 IGR-1 細胞株、BRAF V600E 変異を有するヒト結腸・直腸癌由来細胞株 (COLO 205、HT-29 等) に対する増殖抑制作用が増強した。</p> <p>18.2.2 In vivo</p> <p>エンコラフェニブは、A375 細胞株及び COLO 205 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、エンコラフェニブとビニメチニブとの併用により、各薬剤単独と比較して、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫患者由来 HMAX1906 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用が増強した。さらに、①エンコラフェニブとセツキシマブとの併用、並びに②エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用により、①セツキシマブ単独及び②エンコラフェニブ又はセツキシマブ単独と比較して、HT-29 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用がそれぞれ増強した。</p>	<p>〔薬効薬理〕</p> <p>2. 抗腫瘍効果</p> <p>(1) <i>In vitro</i></p> <p>エンコラフェニブは、A375細胞株の増殖を抑制した。また、エンコラフェニブとMEK阻害剤であるビニメチニブとの併用により、各薬剤単独と比較して、BRAF V600E変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株 (A375、COLO 800等) 及びBRAF V600K変異を有するヒト悪性黒色腫由来IGR-1細胞株に対する増殖抑制作用が増強した。</p> <p>(2) <i>In vivo</i></p> <p>エンコラフェニブは、A375細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、エンコラフェニブとビニメチニブとの併用により、各薬剤単独と比較して、BRAF V600E変異を有するヒト悪性黒色腫患者由来HMAX1906腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用が増強した。</p> <p>↳ 追加</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>23. 主要文献</p> <p>省略 (変更なし)</p> <p>2) <u>小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相 (ARRAY-818-302) 試験成績 (社内資料；2020年11月27日承認、CTD2.7.6.6、CTD2.7.2.2.3.1)</u></p> <p>3) ~24) 省略 (番号繰り下げ)</p> <p>25) <u>小野薬品工業：BRAF変異ヒト結腸・直腸癌細胞の増殖に対する抑制作用 (社内資料；2020年11月27日承認、CTD2.6.2.2)</u></p> <p>26) 省略 (番号繰り下げ)</p> <p>27) <u>小野薬品工業：BRAF変異ヒト結腸・直腸癌細胞の増殖に対するビニメチニブとの併用効果 (社内資料；2020年11月27日承認、CTD2.6.2.2)</u></p> <p>28) 省略 (番号繰り下げ)</p> <p>29) <u>小野薬品工業：BRAF変異ヒト結腸・直腸癌細胞移植マウスにおける抗腫瘍効果 (社内資料；2020年11月27日承認、CTD2.6.2.2)</u></p> <p>30) 省略 (番号繰り下げ)</p> <p>31) <u>小野薬品工業：BRAF変異ヒト結腸・直腸癌細胞移植マウスにおけるビニメチニブ及びセツキシマブとの併用効果 (社内資料；2020年11月27日承認、CTD2.6.2.2)</u></p>	<p>〔主要文献〕</p> <p>省略 ↳ 追加</p> <p>3) ~26) 省略 ↳ 追加</p> <p>↳ 追加</p> <p>↳ 追加</p> <p>↳ 追加</p> <p>↳ 追加</p>

●メクトビ[®]錠 15mg

改 訂 後	改 訂 前										
2020年11月改訂	2019年7月改訂										
<p>4. 効能又は効果 <u>○がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</u></p>	<p>【効能・効果】</p> <p>⇐ 追加</p>										
<p>5. 効能又は効果に関連する注意 〈効能共通〉</p> <p>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、<u>BRAF 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：</u> https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html <u>〈がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉</u></p> <p>5.4 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。</p>	<p>〈効能・効果に関連する使用上の注意〉</p> <p>⇐ 追加</p> <p>(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、<u>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。</u></p> <p>⇐ 追加</p> <p>⇐ 追加</p>										
<p>6. 用法及び用量 <u>〈がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉</u> エンコラフェニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回45mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>【用法・用量】</p> <p>⇐ 追加</p>										
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 <u>〈がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉</u></p> <p>7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。</p> <p>7.4 エンコラフェニブを休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。</p>	<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>⇐ 追加</p>										
<p>減量して投与を継続する場合の投与量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">減量レベル^{※3}</th> <th style="text-align: center;">投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">通常投与量</td> <td style="text-align: center;">45mg1日2回</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1段階減量</td> <td style="text-align: center;">30mg1日2回</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2段階減量</td> <td style="text-align: center;">15mg1日2回</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3段階減量</td> <td style="text-align: center;">投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>※3：減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能</p>	減量レベル ^{※3}	投与量	通常投与量	45mg1日2回	1段階減量	30mg1日2回	2段階減量	15mg1日2回	3段階減量	投与中止	
減量レベル ^{※3}	投与量										
通常投与量	45mg1日2回										
1段階減量	30mg1日2回										
2段階減量	15mg1日2回										
3段階減量	投与中止										

改 訂 後			改 訂 前
副作用発現時の用量調節基準			↳ 追加
副作用	程度※4	処置	
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は1段階減量して投与。	
	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。Grade 3が継続する場合、投与中止。	
	Grade 4	投与中止。	
網膜静脈閉塞	Grade 1以上	投与中止。	
眼障害 (上記以外)	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。21日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。21日以内で回復しない場合、投与中止。	
	Grade 4	投与中止。	
AST増加、ALT増加	Grade 2 (血清ビリルビン上昇を伴わない場合)	Grade 1以下に回復するまで休薬。14日以内で回復し再開する場合、同量で投与。14日超で回復し再開する場合、1段階減量して投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。	
	Grade 2 (血清ビリルビン上昇を伴う場合)	Grade 1以下に回復するまで休薬。7日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。7日以内で回復しない場合、投与中止。	
	Grade 3 (血清ビリルビン上昇を伴わない場合)	Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。	
	Grade 3 (血清ビリルビン上昇を伴う場合)及びGrade 4	投与中止。	
血清CK上昇	Grade 3 (筋症状又はクレアチニン上昇を伴う場合)及びGrade 4	Grade 1以下に回復するまで休薬。21日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。21日以内で回復しない場合、投与中止。	
駆出率減少	左室駆出率が投与前より10%以上減少、又は正常下限を下回る場合	回復するまで休薬。21日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。21日以内で回復しない場合、投与中止。	
	Grade 3-4	投与中止。	

改 訂 後			改 訂 前
副作用	程度 ^{※4}	処置	⇐ 追加
心電図 QT延 長	500ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60ms 以下の場合	QTc 値が 500ms を下回るまで休薬。再開する場合、1 段階減量して再開すること。ただし、再発した場合、投与中止。	
	500ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60ms を超える場合	投与中止。	
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与。	
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与。	
	Grade 4	投与中止。	
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。	
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。21 日以内で回復し再開する場合、1 段階減量して投与することを考慮。	
	Grade 4	投与中止。	
※4 : Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。			
11. 副作用 11.1 重大な副作用 11.1.1 眼障害 網膜障害 (15.0%)、ぶどう膜炎 (虹彩炎、虹彩毛様体炎を含む) (2.2%) 等の眼障害があらわれることがある。[8.1参照] 11.1.2 心機能障害 左室機能不全 (0.7%)、駆出率減少 (4.3%) 等の心機能障害があらわれることがある。[8.3、9.1.1参照]			4. 副作用 (1) 重大な副作用 1) 眼障害 網膜障害 (18.8%)、ぶどう膜炎 (4.2%) 等の眼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。 2) 心機能障害 左室機能不全 (1.0%)、駆出率減少 (5.2%) 等の心機能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。

改 訂 後			改 訂 前		
11.1.3 肝機能障害 AST (5.3%)、ALT (7.0%)、 γ -GTP (6.3%)、ビリルビン (0.7%) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2参照]			3) 肝機能障害 AST (GOT) (6.3%)、ALT (GPT) (8.3%)、 γ -GTP (12.5%)、ビリルビン (1.0%) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、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。		
11.1.4 横紋筋融解症 (0.2%) [8.4参照]			4) 横紋筋融解症 横紋筋融解症 (0.5%) があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意し、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。		
11.1.5 高血圧 (3.1%)、高血圧クリーゼ (0.2%) [8.5参照]			5) 高血圧、高血圧クリーゼ 高血圧 (6.3%) 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。また、高血圧クリーゼ (0.5%) があらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。高血圧クリーゼが認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。		
11.1.6 出血 消化管出血 (3.9%) 等の出血があらわれることがある。			6) 出血 消化管出血 (2.1%) 等の出血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。		
11.2 その他の副作用			(2) その他の副作用		
	5%以上	5%未満		5%以上	5%未満
(省略)			(省略)		
眼障害	霧視	眼瞼炎、色視症、眼乾燥、眼の障害、眼刺激、羞明、硝子体浮遊物、変視症、 <u>視力障害</u> 、 <u>結膜炎</u>	眼障害	視力障害、霧視	眼瞼炎、色視症、眼乾燥、眼の障害、眼刺激、羞明、硝子体浮遊物、変視症
胃腸障害	下痢(41.1%)、悪心(33.3%)、嘔吐(21.3%)、腹痛、便秘、 <u>口内炎</u>	腹部不快感、腹部膨満、大腸炎、口内乾燥、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、膵炎、アミラーゼ増加	胃腸障害	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、下痢	腹部不快感、腹部膨満、大腸炎、口内乾燥、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、口内炎、膵炎、アミラーゼ増加
全身障害	疲労(26.3%)、無力症、発熱	悪寒、冷感、インフルエンザ様疾患、浮腫(末梢性浮腫等)、末梢腫脹、全身健康状態低下、乾燥症、倦怠感	全身障害	疲労、無力症、発熱	悪寒、冷感、インフルエンザ様疾患、浮腫(末梢性浮腫等)、末梢腫脹、全身健康状態低下、乾燥症
(省略)			(省略)		
感染症及び寄生虫症		毛包炎、爪真菌症、咽頭炎、ヘルペス感染、カンジダ感染、胃腸炎	感染症及び寄生虫症		毛包炎、爪真菌症、鼻咽頭炎、ヘルペス感染、カンジダ感染、胃腸炎
代謝及び栄養障害	<u>食欲減退</u>	高コレステロール血症、血中リン減少、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、リパーゼ増加、 <u>低ナトリウム血症</u>	代謝及び栄養障害		高コレステロール血症、血中リン減少、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、食欲減退、リパーゼ増加
(省略)			(省略)		

改訂後			改訂前		
	5%以上	5%未満		5%以上	5%未満
精神・神経系障害	味覚異常、頭痛	顔面麻痺、視野欠損、不安、不眠症、睡眠障害、異常感覚、錯感覚、失神、傾眠、末梢性ニューロパチー、 <u>浮動性めまい、嗜眠</u>	精神・神経系障害	浮動性めまい、味覚異常、頭痛	顔面麻痺、視野欠損、不安、不眠症、睡眠障害、異常感覚、錯感覚、失神、傾眠、末梢性ニューロパチー
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、頻尿、 <u>急性腎障害</u>	腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、頻尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、胸水	呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、胸水
皮膚及び皮下組織障害	<u>ざ瘡様皮膚炎(28.7%)、発疹(湿疹、丘疹等)(26.6%)、脱毛症、皮膚乾燥、過角化、そう痒症</u>	皮膚炎、毛髪障害、毛質異常、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚腫瘤、皮膚色素減少、皮膚色素過剰、脂肪織炎、 <u>紅斑、掌蹠角皮症、皮膚剥脱</u>	皮膚及び皮下組織障害	発疹(湿疹、丘疹等)、 <u>脱毛症、皮膚乾燥、紅斑、過角化、そう痒症、掌蹠角皮症</u>	皮膚炎、毛髪障害、毛質異常、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚腫瘤、皮膚色素減少、皮膚色素過剰、ざ瘡様皮膚炎、脂肪織炎
(省略)			(省略)		
16. 薬物動態 16.7 薬物相互作用 16.7.1 その他 注) 本剤の承認された用法及び用量は、 <u>以下の通りである。</u> <u>〈がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉</u> エンコラフェニブ及びセツキシマブ(遺伝子組換え)との併用において、 <u>通常、成人にはビニメチニブとして1回45mgを1日2回経口投与する。</u>			【薬物動態】 8. 薬物相互作用 (注) 本剤の承認された用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照) ↳ 追加		
17. 臨床成績 17.1 有効性及び安全性に関する試験 <u>〈がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉</u> 17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302 試験) 一次治療又は二次治療後に増悪した BRAF V600E 変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 665 例(日本人患者 20 例を含む)を対象に、 <u>FOLFIRI^{*1}及びセツキシマブ^{*2}の併用投与又はイリノテカン^{*3}及びセツキシマブ^{*2}の併用投与(対照群)を対照として①エンコラフェニブ^{*4}、本剤^{*5}及びセツキシマブ^{*2}の併用投与(3 剤群)又は②エンコラフェニブ^{*4}及びセツキシマブ^{*2}の併用投与(2 剤群)</u> 注)の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間及び奏効率の結果 ^{*6} を以下に示す。 <u>対照群に対して3 剤群及び2 剤群は、全生存期間を統計学的に有意に延長し、奏効率は統計学的に有意に高値であった(2019年2月11日データカットオフ)¹⁵⁾。また、3 剤群及び2 剤群においてそれぞれ安全性評価対象となった222 例中208 例(93.7%)及び216 例中191 例(88.4%)に副作用(臨床検査値の異</u>			【臨床成績】 ↳ 追加		

改訂後

改訂前

常を含む)が認められた。主な副作用は、3 剤群で下痢 118 例 (53.2%)、ざ瘡様皮膚炎 107 例 (48.2%)、悪心 79 例 (35.6%)、疲労 61 例 (27.5%)、嘔吐 57 例 (25.7%)、2 剤群でざ瘡様皮膚炎 60 例 (27.8%)、疲労 49 例 (22.7%)、悪心 44 例 (20.4%) であった。

← 追加

※1：2 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に①イリノテカン 180mg/m² を 90 分かけて静脈内投与、②ホリナート 400mg/m² を 120 分かけて静脈内投与、③フルオロウラシル 400mg/m² を急速静脈内投与した後、フルオロウラシル 2,400mg/m² を 46~48 時間かけて静脈内投与

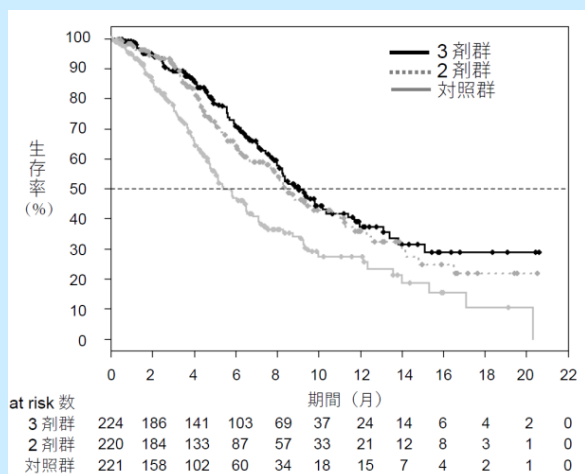
※2：初回のみ 400mg/m² を 120 分かけて、その後 250mg/m² を 60 分かけて毎週静脈内投与

※3：2 週間を 1 サイクルとして、180mg/m² を 90 分かけて静脈内投与

※4：300mg を 1 日 1 回投与

※5：1 回 45mg を 1 日 2 回投与

※6：本試験では、主要目的として、対照群に対する 3 剤群の奏効率及び全生存期間の優越性が検証された後、階層的な検定手順に従い、副次的である対照群に対する 2 剤群の全生存期間及び奏効率の解析が実施された。



		3 剤群	2 剤群	対照群
全生存期間	症例数	224 例	220 例	221 例
	中央値 (月)	9.0	8.4	5.4
	[95%信頼区間]	[8.0, 11.4]	[7.5, 11.0]	[4.8, 6.6]
	ハザード比 ※7	0.52	0.60	=
	[95%信頼区間] p 値 ※8	[0.39, 0.70] <0.0001	[0.45, 0.79] 0.0002	=
奏効率 ※9	症例数 ※10	111 例	113 例	107 例
	奏効率 (%)	26.1	20.4	1.9
	[95%信頼区間]	[18.2, 35.3]	[13.4, 29.0]	[0.2, 6.6]
	p 値 ※11	<0.0001	<0.0001	=

改訂後	改訂前
<p>※7：層別 Cox 比例ハザードモデル（対照群との比較）</p> <p>※8：層別 log-rank 検定（対照群との比較）</p> <p>※9：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による CR 又は PR</p> <p>※10：本試験に最初に登録された 331 例が解析対象とされた</p> <p>※11：Cochran-Mantel-Haenszel 検定（対照群との比較）</p> <p>なお、部分集団解析による 2 剤群に対する 3 剤群のハザード比 [95%信頼区間] ※12 は、ECOG PS1 の集団（3 剤群 109 例、2 剤群 107 例）で 0.71 [0.51, 0.99]、転移臓器数 ≥ 3 の集団（3 剤群 111 例、2 剤群 103 例）で 0.63 [0.45, 0.90]、CRP 値 > 1mg/dL の集団（3 剤群 95 例、2 剤群 79 例）で 0.65 [0.46, 0.92]、原発巣が未切除又は不完全切除の集団（3 剤群 91 例、2 剤群 97 例）で 0.55 [0.38, 0.79] であり、3 剤群で OS が良好な傾向が認められた。一方、ECOG PS 0 の集団（3 剤群 115 例、2 剤群 113 例；0.99 [0.66, 1.47]）、転移臓器数 ≤ 2 の集団（3 剤群 113 例、2 剤群 117 例；1.04 [0.72, 1.50]）、CRP 値 ≤ 1 mg/dL の集団（3 剤群 122 例、2 剤群 139 例）；1.02 [0.71, 1.46]）、原発巣が完全切除の集団（3 剤群 133 例、2 剤群 123 例）；1.00 [0.71, 1.41]）では、2 剤群と 3 剤群の OS は同程度であった（2019 年 8 月 15 日データカットオフ）。</p> <p>※12：全体集団において単変量 Cox 回帰モデル等により同定された、OS に影響を及ぼすと考えられる 5 つの患者背景因子（CRP 値 > 1 mg/dL、肝転移あり、CEA 値 > 5 μg/L、CA19-9 値 > 35U/mL 及び転移臓器数 ≥ 3）で調整した結果</p>	<p>↳ 追加</p>
<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.2 抗腫瘍効果</p> <p>18.2.1 <i>In vitro</i></p> <p>ビニメチニブは、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株（A375、COLO 800 等）、BRAF V600D 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 WM-115 細胞株、BRAF V600K 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 IGR-1 細胞株及び BRAF V600E 変異を有するヒト結腸・直腸癌由来細胞株（COLO 205、HT-29 等）の増殖を抑制した。また、ビニメチニブと BRAF 阻害剤であるエンコラフェニブとの併用により、各薬剤単独と比較して、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株（A375、COLO 800 等）、BRAF V600K 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 IGR-1 細胞株、BRAF V600E 変異を有するヒト結腸・直腸癌由来細胞株（COLO 205、HT-29 等）に対する増殖抑制作用が増強した。</p>	<p>〔薬効薬理〕</p> <p>2. 抗腫瘍効果</p> <p>(1) <i>In vitro</i></p> <p>ビニメチニブは、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株（A375、COLO 800 等）、BRAF V600D 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 WM-115 細胞株及び BRAF V600K 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 IGR-1 細胞株の増殖を抑制した。また、ビニメチニブと BRAF 阻害剤であるエンコラフェニブとの併用により、各薬剤単独と比較して、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株（A375、COLO 800 等）及び IGR-1 細胞株に対する増殖抑制作用が増強した。</p>

改 訂 後	改 訂 前
<p>18.2.2 <i>In vivo</i> <u>ビニメチニブは、A375 細胞株及び COLO 205 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、ビニメチニブとエンコラフェニブとの併用により、各薬剤単独と比較して BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫患者由来 HMEX1906 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用が増強した。さらに、ビニメチニブ、エンコラフェニブ及びセツキシマブの併用により、エンコラフェニブ又はセツキシマブ単独と比較して、HT-29 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用が増強した。</u></p>	<p>(2) <i>In vivo</i> ビニメチニブは、A375細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、ビニメチニブとエンコラフェニブとの併用により、各薬剤単独と比較してBRAF V600E変異を有するヒト悪性黒色腫患者由来HMEX1906腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用が増強した。</p>
<p>23. 主要文献 省略（変更なし） <u>15) 小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ARRAY-818-302）試験成績（社内資料；2020年11月27日承認、CTD2.7.6.6）</u> 16) ～18) 省略（番号繰り下げ） <u>19) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト結腸・直腸癌細胞の増殖に対する抑制作用（社内資料；2020年11月27日承認、CTD2.6.2.2）</u> 20) 省略（番号繰り下げ） <u>21) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト結腸・直腸癌細胞の増殖に対するエンコラフェニブとの併用効果（社内資料；2020年11月27日承認、CTD2.6.2.2）</u> 22) 省略（番号繰り下げ） <u>23) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト結腸・直腸癌細胞移植マウスにおける抗腫瘍効果（社内資料；2020年11月27日承認、CTD2.6.2.2）</u> 24) 省略（番号繰り下げ） <u>25) 小野薬品工業：BRAF 変異ヒト結腸・直腸癌細胞移植マウスにおけるエンコラフェニブ及びセツキシマブとの併用効果（社内資料；2020年11月27日承認、CTD2.6.2.2）</u></p>	<p>〔主要文献〕 省略 ⇐ 追加 16) ～20) 省略 ⇐ 追加 ⇐ 追加 ⇐ 追加 ⇐ 追加 ⇐ 追加</p>

2. 改訂理由

以下の試験結果より、ビラフトビ®カプセル 50mg/75mg 及びメクトビ®錠 15mg において「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能又は効果の追加の承認を 2020 年 11 月に取得しました。

また、併せて 2019 年 4 月より適用された医療用医薬品の添付文書に関する記載要領改訂に伴い添付文書を改訂しました。

＜臨床試験＞

一次治療又は二次治療後に進行した *BRAF* V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302 試験）

＜「5. 効能又は効果に関連する注意」改訂理由＞

ビラフトビ®カプセル50mg/75mg及びメクトビ®錠15mg共通

＜効能共通＞

5.1 については、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報の入手が可能なウェブサイトの URLを追記しました。

＜がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞

5.4 については、がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌における一次治療としてのエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の3剤併用療法、又はエンコラフェニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の2剤併用療法の有効性及び安全性成績は得られていないため、設定しました。

＜「6. 用法及び用量」改訂理由＞

ビラフトビ®カプセル50mg/75mg及びメクトビ®錠15mg共通

＜がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞

エンコラフェニブ及びビニメチニブの用法及び用量は、国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302試験）の第Ⅲ相パートで実施された、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の3剤併用療法、又はエンコラフェニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の2剤併用療法の用法及び用量において、臨床的有用性及び安全性が示されたことから、設定しました。

＜「7. 用法及び用量に関連する注意」の改訂理由＞

＜がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞

ビラフトビ®カプセル50mg/75mg及びメクトビ®錠15mg共通

7.3 については、国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302 試験）では、有害事象が認められた際のエンコラフェニブ、ビニメチニブの休薬、再開、段階的な用量調節及び中止の判定基準をそれぞれ設定しており、この用量調節及び中止の判定基準に準じて有害事象を管理することが可能であったことから、この用量調節及び中止の判定基準をもとに、推奨されるエンコラフェニブ、ビニメチニブの休薬、減量、中止の基準をそれぞれ設定しました。

ビラフトビ®カプセル50mg/75mg

7.4 については、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の3剤併用療法において、ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の両剤を休薬又は中止し、エンコラフェニブの単独投与を継続した場合の有効性及び安全性は確立していないことから、設定しました。

7.5 については、エンコラフェニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の2剤併用療法において、セツキシマブ（遺伝子組換え）を休薬又は中止し、エンコラフェニブの単独投与を継続した場合の有効性及び安全性は確立していないことから、設定しました。

7.6 については、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の3剤併用療法、又はエンコラフェニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の2剤併用療法の選択に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じてビニメチニブの併用の必要性を判断する必要があることから、設定しました。

メクトビ®錠15mg

7.4 については、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の3剤併用療法において、エンコラフェニブを休薬又は中止し、ビニメチニブの単独投与又はビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の併用投与を継続した場合の有効性及び安全性は確立していないことから、設定しました。

◀「11. 副作用」改訂理由▶

11.1 重大な副作用及び11.2 その他の副作用

ビラフトビ®カプセル50mg/75mg

・発現頻度の変更

BRAF V600E/K 変異を有する局所進行切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301 試験) において、エンコラフェニブ及びビニメチニブの2剤併用投与中に発現した副作用と、BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302 試験) において、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ (遺伝子組換え) の3剤併用並びにエンコラフェニブ及びセツキシマブ (遺伝子組換え) の2剤併用投与中に発現した副作用に基づき記載しました。

11.1.8 手掌・足底発赤知覚不全症候群

手掌・足底発赤知覚不全症候群については、エンコラフェニブが単独投与される可能性のある悪性黒色腫に対して適用される注意であることから、記載整備のため変更しました。

メクトビ®錠 15mg

・発現頻度の変更

BRAF V600E/K 変異を有する局所進行切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301 試験) において、エンコラフェニブ及びビニメチニブの2剤併用投与中に発現した副作用と、BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302 試験) において、エンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ (遺伝子組換え) の3剤併用投与中に発現した副作用に基づき記載しました。

◀「16. 薬物動態」改訂理由▶

ビラフトビ®カプセル 50mg/75mg

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

〈がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302 試験) において、ビニメチニブ及びセツキシマブとの併用反復投与時の血漿中エンコラフェニブの薬物動態パラメータを追加しました。

◀「17. 臨床成績」改訂理由▶

ビラフトビ®カプセル50mg/75mg及びメクトビ®錠15mg共通

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.2 については、一次治療又は二次治療後に増悪した BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302 試験) に関する情報を追加しました。

◀「18. 薬効薬理」改訂理由▶

ビラフトビ®カプセル50mg/75mg及びメクトビ®錠15mg共通

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*

エンコラフェニブ又はビニメチニブによる BRAF V600E 変異を有するヒト結腸・直腸癌由来細胞株の増殖抑制について追記しました。

18.2.2 *In vivo*

エンコラフェニブ又はビニメチニブによるヒト結腸・直腸癌由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用について追記しました。

◀「23. 主要文献」改訂理由▶

BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302 試験)、BRAF 変異ヒト結腸・直腸癌細胞の増殖に対する抑制作用、BRAF 変異ヒト結腸・直腸癌細胞移植マウスにおける抗腫瘍効果に関する書誌事項を追記しました。

尚、流通在庫の関係から改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数を必要と致しますので、当分の間はここにご案内致しました改訂内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。