

— 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。 —

電子添文改訂のお知らせ

2024年5月

— 抗悪性腫瘍剤 —
BRAF 阻害剤

劇薬、処方箋医薬品^(注)

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

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

— 抗悪性腫瘍剤 —
MEK阻害剤

劇薬、処方箋医薬品^(注)

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)

このたび、標記製品につきまして「がん化学療法後に増悪した*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌」及び「*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌」の効能又は効果の承認を取得いたしました。それに伴い、両製品の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、17. 臨床成績及び23. 主要文献を改訂いたしました。

また、「ビラフトビ®カプセル50mg」及び「ビラフトビ®カプセル75mg」につきましては、9. 特定の背景を有する患者に関する注意、10. 相互作用、16. 薬物動態及び21. 承認条件を、「メクトビ®錠15mg」につきましては9. 特定の背景を有する患者に関する注意及び21. 承認条件をそれぞれ改訂いたしましたのでお知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい電子添文をご参照下さいますようお願い申し上げます。

改訂後の電子添文につきましては、以下のホームページに掲載されます。

- ・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>)

- ・小野薬品工業医療関係者向けホームページ (<https://www.ononavi1717.jp/>)

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. 327 (2024年7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
2024年5月改訂	2024年1月改訂
4. 効能又は効果 ○ <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 ○がん化学療法後に増悪した <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 ○がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌 ○ <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌	4. 効能又は効果 ○ <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 ○がん化学療法後に増悪した <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

改訂後	改訂前										
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1～5.6 省略（番号修正及び参照先番号修正）</p> <p><u>〈がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌〉</u></p> <p>5.7 <u>放射性ヨウ素による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。</u></p> <p>5.8 <u>臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u> [17.1.3 参照]</p> <p>6. 用法及び用量</p> <p><u>〈BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉</u> 省略（変更なし）</p> <p><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> 省略（変更なし）</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p><u>〈BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉</u></p> <p>7.1～7.3 省略（番号修正）</p> <p><u>〈がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉</u></p> <p>7.4 本剤を減量して投与を継続する場合には、下記の基準を参考にすること。 減量して投与を継続する場合の投与量</p> <table border="1" data-bbox="137 1543 743 1742"> <thead> <tr> <th>減量レベル※3</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常投与量</td> <td>450mg 1日1回</td> </tr> <tr> <td>1段階減量</td> <td>300mg 1日1回</td> </tr> <tr> <td>2段階減量</td> <td>225mg 1日1回</td> </tr> <tr> <td>3段階減量</td> <td>投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>※3：減量を要した副作用が Grade1 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><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>7.5～7.8 省略（番号繰り下げ）</p>	減量レベル※3	投与量	通常投与量	450mg 1日1回	1段階減量	300mg 1日1回	2段階減量	225mg 1日1回	3段階減量	投与中止	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1～5.4 省略</p> <p>⇨追加</p> <p>6. 用法及び用量</p> <p><u>〈BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉</u> ⇨追加</p> <p>省略</p> <p><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> 省略</p> <p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p><u>〈BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉</u> ⇨追加</p> <p>7.1～7.2 省略 ⇨追加</p> <p><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> 7.3～7.6 省略</p>
減量レベル※3	投与量										
通常投与量	450mg 1日1回										
1段階減量	300mg 1日1回										
2段階減量	225mg 1日1回										
3段階減量	投与中止										

改訂後	改訂前															
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1～9.3 省略（変更なし）</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。経口避妊薬による避妊法の場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用すること。[9.5、10.2参照]</p> <p>9.5～9.8 省略（変更なし）</p> <p>10. 相互作用</p> <p>本剤は主にCYP3A4により代謝される。また、本剤は、CYP3A4を誘導する。[16.4.1参照]</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(省略)</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> CYP3A基質 ミダゾラム、 トリアゾラム、 経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等）等 [9.4、16.7.3 参照] </td> <td style="vertical-align: top;"> CYP3Aの基質となる薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。 </td> <td style="vertical-align: top;"> 本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。 </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(省略)			CYP3A基質 ミダゾラム、 トリアゾラム、 経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等）等 [9.4、16.7.3 参照]	CYP3Aの基質となる薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1～9.3 省略</p> <p>9.4 生殖能を有する者</p> <p>妊娠可能な女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]</p> <p>9.5～9.8 省略</p> <p>10. 相互作用</p> <p>本剤は主にCYP3A4により代謝される。[16.4.1参照]</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(省略)</td> </tr> </tbody> </table> <p>↳追加</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(省略)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
(省略)																
CYP3A基質 ミダゾラム、 トリアゾラム、 経口避妊薬（ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等）等 [9.4、16.7.3 参照]	CYP3Aの基質となる薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。														
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子														
(省略)																
<p>11. 副作用</p> <p>省略（変更なし）</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 省略（変更なし）</p> <p>11.1.2 眼障害</p> <p>網膜障害（11.5%）、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</p> <p>左室機能不全（0.5%）、駆出率減少（3.2%）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</p> <p>AST（4.1%）、ALT（5.2%）、γ-GTP（4.4%）、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 省略（変更なし）</p> <p>11.1.6 高血圧（2.5%）、高血圧クリーゼ（0.2%） [8.7参照]</p>	<p>11. 副作用</p> <p>省略</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 省略</p> <p>11.1.2 眼障害</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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 省略</p> <p>11.1.6 高血圧（2.4%）、高血圧クリーゼ（0.2%） [8.7参照]</p>															

改訂後

11.1.7 出血

消化管出血（2.6%）等の出血があらわれることがある。

11.1.8 手掌・足底発赤知覚不全症候群（8.6%）

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。

11.1.9 省略（変更なし）

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
(省略)		
胃腸障害	下痢 (32.8%)、 悪心 (29.4%)、 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
全身障害	疲労 (25.0%)、 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
(省略)		
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡様皮膚炎 (28.1%)、発疹(湿疹、丘疹等) (26.2%)、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、皮膚腫瘤、皮膚色素減少、皮膚色素過剰、脂肪織炎、紅斑、掌蹠角皮症、皮膚病変
(省略)		

16. 薬物動態

16.1～16.6 省略（変更なし）

16.7 薬物相互作用

16.7.1～16.7.2 省略（変更なし）

16.7.3 ミダゾラムとの併用

悪性腫瘍患者（19例）にエンコラフェニブ 450mgを1日1回とビニメチニブ 45mgを1日2回反復投与時にミダゾラム（CYP3A 基質）2mgを併用投与したとき、ミダゾラム単独投与時と比較して、ミダゾラムのC_{max}及びAUC_{0-last}はそれぞれ25.8%及び17.5%であった（外国人データ）。

[10.2 参照]

改訂前

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。

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。

11.1.9 省略

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
(省略)		
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
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
(省略)		
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、皮膚腫瘤、皮膚色素減少、皮膚色素過剰、脂肪織炎、紅斑、掌蹠角皮症、皮膚病変
(省略)		

16. 薬物動態

16.1～16.6 省略

16.7 薬物相互作用

16.7.1～16.7.2 省略

↳追加

改訂後	改訂前
<p>16.7.4 その他</p> <p>(1)～(4) 省略 (変更なし)</p> <p>(5) <u>モダフィニルとの併用</u></p> <p><u>悪性腫瘍患者 (11例) にエンコラフェニブ 450mgを1日1回とビニメチニブ 45mgを1日2回反復投与時にモダフィニル (中等度のCYP3A誘導剤) 400mgを1日1回併用投与したとき、モダフィニル非併用投与時と比較して、エンコラフェニブのCmax及びAUC_{0-last}はそれぞれ79.8%及び76.2%であった (外国人データ)。</u></p> <p>(6) <u>カフェインとの併用</u></p> <p><u>悪性腫瘍患者 (15例) にエンコラフェニブ 450mgを1日1回とビニメチニブ 45mgを1日2回反復投与時にカフェイン (CYP1A2基質) 50mgを併用投与したとき、カフェイン単独投与時と比較して、カフェインのCmax及びAUC_{0-last}はそれぞれ113%及び127%であった (外国人データ)。</u></p> <p>(7) <u>オメプラゾールとの併用</u></p> <p><u>悪性腫瘍患者 (19例) にエンコラフェニブ 450mgを1日1回とビニメチニブ 45mgを1日2回反復投与時にオメプラゾール (CYP2C19基質) 20mgを併用投与したとき、オメプラゾール単独投与時と比較して、オメプラゾールのCmax及びAUC_{0-last}はそれぞれ101%及び82.7%であった (外国人データ)。</u></p> <p>(8) <u>ロサルタンとの併用</u></p> <p><u>悪性腫瘍患者 (19例) にエンコラフェニブ 450mgを1日1回とビニメチニブ 45mgを1日2回反復投与時にロサルタン (CYP2C9基質) 25mgを併用投与したとき、ロサルタン単独投与時と比較して、ロサルタンに対する代謝物の尿中排泄量の比は72.3%であった (外国人データ)。</u></p> <p>(9) <u>デキストロメトर्फアンとの併用</u></p> <p><u>悪性腫瘍患者 (19例) にエンコラフェニブ 450mgを1日1回とビニメチニブ 45mgを1日2回反復投与時にデキストロメトर्फアン (CYP2D6基質) 30mgを併用投与したとき、デキストロメトर्फアン単独投与時と比較して、デキストロメトर्फアンに対する代謝物の尿中排泄量の比は105%であった (外国人データ)。</u></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>16.7.3 その他</p> <p>(1)～(4) 省略</p> <p>↳追加</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>

改訂後	改訂前
<p>〈<u><i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌</u>〉 省略（変更なし）</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〉 省略（変更なし）</p>	<p>〈<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉 ↳追加</p> <p>省略</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〉 省略</p>
<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>〈<u><i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫</u>〉</p> <p>17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験） 省略（参照先番号変更）</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） 省略（参照先番号変更）</p> <p>〈<u>がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌</u>〉</p> <p>17.1.3 国内第Ⅱ相試験（ONO-7702/7703-03 試験） <u>VEGFR-TKIに不応、不耐又は不適応^{*14}の <i>BRAF</i> V600 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者22例（分化型甲状腺癌（いずれも乳頭癌）患者17例 [VEGFR-TKIに対する不適応例1例含む]、甲状腺未分化癌患者5例 [VEGFR-TKIに対する不適応例1例含む])を対象に、本剤（450mgを1日1回）とビニメチニブ（1回45mgを1日2回）を併用投与したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全体集団における奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定によるCR又はPR）は54.5%（95%信頼区間：32.2～75.6%）であった（2022年10月26日データカットオフ²¹）。また、安全性評価対象となった22例中20例（90.9%）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、悪心10例（45.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群6例（27.3%）、食欲減退6例（27.3%）、漿液性網膜剥離5例（22.7%）、疲労5例（22.7%）であった。[5.8参照]</u></p>	<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>〈<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉</p> <p>17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験） 省略</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） 省略</p> <p>↳追加</p>

改訂後

	全体 (n=22)	分化型 甲状腺癌 (n=17)	甲状腺 未分化癌 (n=5)
完全奏効 (CR)	0	0	0
部分奏効 (PR)	12 (54.5%) ^{※15}	8 (47.1%)	4 (80.0%)
安定 (SD)	10 (45.5%)	9 (52.9%)	1 (20.0%)
進行 (PD)	0	0	0

※14：1剤以上のVEGFR-TKI（レンバチニブ、ソラフェニブ、バンデタニブ等）に対して不応若しくは不耐となった、又はVEGFR-TKIによる治療が不適応と判断された患者が対象とされた。また、VEGFR-TKIによる治療が不適応の分化型甲状腺癌患者では、放射性ヨウ素による治療歴がある、又はヨウ素の取込みが認められず放射性ヨウ素による治療に不適応であることが必須とされた。

※15：VEGFR-TKIに対して不適応と判断された分化型甲状腺癌患者1例及び甲状腺未分化癌患者1例を含む。

21. 承認条件

21.1 省略（変更なし）

23. 主要文献

- 21) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相
(ONO-7702/7703-03) 試験成績（社内資料）
22) 省略（番号繰り下げ）

改訂前

21. 承認条件

21.1 省略

~~〈BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉~~

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

23. 主要文献

↳追加

- 21) 小野薬品工業：BRAFに対する阻害活性（社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2）

改訂後	改訂前
2024年5月改訂	2024年1月改訂
<p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ○<u>BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫</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癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</u> ○<u>がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌</u> ○<u>BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌</u> 	<p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ○<u>BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫</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癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</u> <p>⇨追加</p>
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1～5.6 省略（番号修正及び参照先番号修正）</p> <p><u>〈がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌〉</u></p> <p>5.7 <u>放射性ヨウ素による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。</u></p> <p>5.8 <u>臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u> [17.1.3参照]</p>	<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p>5.1～5.4 省略</p> <p>⇨追加</p>
<p>6. 用法及び用量</p> <p><u>〈BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉</u> 省略（変更なし）</p> <p><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> 省略（変更なし）</p>	<p>6. 用法及び用量</p> <p><u>〈BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉</u></p> <p>⇨追加</p> <p>省略</p> <p><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> 省略</p>
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p><u>〈BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪したBRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉</u></p> <p>7.1～7.4 省略（変更なし）</p>	<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p><u>〈BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉</u></p> <p>⇨追加</p> <p>7.1～7.4 省略</p>

改訂後			改訂前		
9. 特定の背景を有する患者に関する注意			9. 特定の背景を有する患者に関する注意		
9.1~9.3 省略 (変更なし)			9.1~9.3 省略		
9.4 生殖能を有する者			9.4 生殖能を有する者		
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]			妊娠可能な女性には、本剤投与中及び最終投与後一定期間、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]		
9.5~9.8 省略 (変更なし)			9.5~9.8 省略		
11. 副作用			11. 副作用		
省略 (変更なし)			省略		
11.1 重大な副作用			11.1 重大な副作用		
11.1.1 眼障害			11.1.1 眼障害		
網膜障害 (17.0%)、ぶどう膜炎 (虹彩炎、虹彩毛様体炎を含む) (2.1%) 等の眼障害があらわれることがある。[8.1参照]			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			11.1.2 心機能障害		
左室機能不全 (0.7%)、駆出率減少 (4.8%) 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]			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]		
11.1.3 肝機能障害			11.1.3 肝機能障害		
AST (5.3%)、ALT (6.9%)、γ-GTP (6.7%)、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]			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]		
11.1.4 省略 (変更なし)			11.1.4 省略		
11.1.5 高血圧 (3.2%)、高血圧クリーゼ (0.2%) [8.5参照]			11.1.5 高血圧 (3.1%)、高血圧クリーゼ (0.2%) [8.5参照]		
11.1.6 出血			11.1.6 出血		
消化管出血 (3.7%) 等の出血があらわれることがある。			消化管出血 (3.9%) 等の出血があらわれることがある。		
11.1.7 省略 (変更なし)			11.1.7 省略		
11.2 その他の副作用			11.2 その他の副作用		
	5%以上	5%未満		5%以上	5%未満
(省略)			(省略)		
胃腸障害	下痢 (39.9%)、悪心 (33.9%)、嘔吐 (21.1%)、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	下痢 (41.1%)、悪心 (33.3%)、嘔吐 (21.3%)、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
全身障害	疲労 (26.1%)、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 (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
(省略)			(省略)		
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加	頻尿、急性腎障害	腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、頻尿、急性腎障害

改訂後

改訂前

(省略)		
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡様皮膚炎(27.3%)、発疹(湿疹、丘疹等)(27.1%)、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、紅斑、掌蹠角皮症、皮膚剥脱
(省略)		

(省略)		
皮膚及び皮下組織障害	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	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、紅斑、掌蹠角皮症、皮膚剥脱
(省略)		

16. 薬物動態

16.1~16.6 省略(変更なし)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

(1)~(4) 省略(変更なし)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉
省略(変更なし)

〈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〉
省略(変更なし)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301 試験)
省略(参照先番号変更)

〈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 国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302 試験)
省略(参照先番号変更)

〈がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

17.1.3 国内第Ⅱ相試験 (ONO-7702/7703-03 試験)
VEGFR-TKIに不応、不耐又は不適応※13の *BRAF* V600 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者22例(分化型甲状腺癌(いずれも乳頭癌)患者17例 [VEGFR-TKIに対する不適応例1例含む]、甲状腺未分化癌患者5例

16. 薬物動態

16.1~16.6 省略

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

(1)~(4) 省略

注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

↳追加

省略

〈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〉
省略

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301 試験)
省略

〈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 国際共同第Ⅲ相試験 (ARRAY-818-302 試験)
省略

↳追加

改訂後

改訂前

[VEGFR-TKIに対する不適応例1例含む]を対象に、本剤（450mgを1日1回）とビニメチニブ（1回45mgを1日2回）を併用投与したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全体集団における奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定によるCR又はPR）は54.5%（95%信頼区間：32.2～75.6%）であった（2022年10月26日データカットオフ）¹⁶⁾。また、安全性評価対象となった22例中20例（90.9%）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、悪心10例（45.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群6例（27.3%）、食欲減退6例（27.3%）、漿液性網膜剥離5例（22.7%）、疲労5例（22.7%）であった。
[5.8参照]

	全体 (n=22)	分化型 甲状腺癌 (n=17)	甲状腺 未分化癌 (n=5)
完全奏効 (CR)	0	0	0
部分奏効 (PR)	12 (54.5%) ^{※14}	8 (47.1%)	4 (80.0%)
安定 (SD)	10 (45.5%)	9 (52.9%)	1 (20.0%)
進行 (PD)	0	0	0

※13：1剤以上のVEGFR-TKI（レンバチニブ、ソラフェニブ、バンデタニブ等）に対して不応若しくは不耐となった、又はVEGFR-TKIによる治療が不適応と判断された患者が対象とされた。また、VEGFR-TKIによる治療が不適応の分化型甲状腺癌患者では、放射性ヨウ素による治療歴がある、又はヨウ素の取込みが認められず放射性ヨウ素による治療に不適応であることが必須とされた。

※14：VEGFR-TKIに対して不適応と判断された分化型甲状腺癌患者1例及び甲状腺未分化癌患者1例を含む。

21. 承認条件

21.1 省略（変更なし）

21. 承認条件

21.1 省略

〈~~BRAF~~遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、~~本剤使~~

改訂後	改訂前
<p>23. 主要文献</p> <p>16) <u>小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-7702/7703-03) 試験成績（社内資料）</u></p> <p>17) 省略（番号繰り下げ）</p>	<p>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。</p> <p>23. 主要文献</p> <p>↳追加</p> <p><u>16)小野薬品工業：MEKに対する阻害活性（社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2）</u></p>

2. 改訂理由

以下の試験結果より、「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌」及び「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌」に対する効能又は効果の承認を2024年5月に取得しました。

＜臨床試験＞

BRAF V600遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験 (ONO-7702/7703-03 試験)

＜「5. 効能又は効果に関連する注意」改訂理由＞

5.7については国内第Ⅱ相試験 (ONO-7702/7703-03 試験) において、VEGFR-TKIによる治療が不適応の分化型甲状腺癌患者では、放射性ヨウ素による治療歴がある、又はヨウ素の取込みが認められず放射性ヨウ素による治療に不適応であることが必須とされたこと及び国内のガイドラインにおいて、根治切除不能な分化型甲状腺癌に対しては、薬物治療よりも放射性ヨウ素内用療法による治療を優先することが推奨されていることを考慮し、放射性ヨウ素による治療の適応となる患者に対しては、当該治療を優先することを設定しました。

5.8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根治切除不能な甲状腺癌の場合、臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、患者の選択を適切に行う必要があるため設定しました。

＜「6. 用法及び用量」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根治切除不能な甲状腺癌」及び「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌」の効能又は効果の承認を取得したことから、新たに設定しました。

＜「7. 用法及び用量に関連する注意」改訂理由＞

「ビラフトビ®カプセル50mg、75mg」の7.4については、国内第Ⅱ相試験 (ONO-7702/7703-03 試験) において、1カプセル中にビラフトビ75mgを含有するカプセル剤のみで用量の調節が可能となるように、2段階減量時の用量を225mgと設定しており、国内第Ⅱ相試験 (ONO-7702/7703-03 試験) において規定した減量の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設定しました。

＜「11. 副作用」改訂理由＞

重大な副作用及びその他の副作用について、国内第Ⅱ相試験 (ONO-7702/7703-03 試験) の試験成績を合算して更新しました。

＜「17. 臨床成績」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根治切除不能な甲状腺癌」及び「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌」に対する適正使用のため、試験成績 (ONO-7702/7703-03 試験) に関する情報を追記しました。

＜「23. 主要文献」改訂理由＞

BRAF V600遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者を対象に実施した国内第Ⅱ相試験 (ONO-7702/7703-03 試験) に関する書誌事項を追記しました。

自主改訂【ビラフトビ®カプセル50mg、75mg】

《「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」改訂理由》

「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和5年2月16日付け薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長連名通知）に基づき、本剤は遺伝毒性はないものの発生毒性を誘発するリスクがあるため、避妊の必要期間かつその期間における注意喚起が必要であることから設定しました。避妊期間は、本剤の消失半減期の5倍が2日以内となることに基づいています。なお、ビラフトビはCYP3A4を誘導することから、CYP3A基質である経口避妊薬の血中濃度を低下させ、効果を減弱させる恐れがあるため、経口避妊薬による避妊を行う場合には、経口避妊薬以外の方法をあわせて使用ください。

《「10. 相互作用」、「10.2 併用注意」改訂理由》

本剤と種々の代謝酵素との薬物相互作用を検討した臨床試験結果により、本剤はCYP3A4を誘導し、CYP3Aの基質となる薬剤との併用にて、基質薬物の血中濃度が低下する可能性があることから追記しました。

《「16. 薬物動態」改訂理由》

上記薬物相互作用を検討した臨床試験の成績に関する情報を追記しました。

《「21. 承認条件」改訂理由》

特定使用成績調査（*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫）の結果が厚生労働省に評価され、同効能の全例調査に係る承認条件が解除となったため、当該記載を削除しました。

自主改訂【メクトビ®錠15mg】

《「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」改訂理由》

「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和5年2月16日付け薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長連名通知）に基づき、本剤は遺伝毒性はないものの発生毒性を誘発するリスクがあるため、避妊の必要期間かつその期間における注意喚起が必要であることから設定しました。避妊期間は、本剤の消失半減期の5倍が2日以内となることに基づいています。

《「21. 承認条件」改訂理由》

特定使用成績調査（*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫）の結果が厚生労働省に評価され、同効能の全例調査に係る承認条件が解除となったため、当該記載を削除しました。

専用アプリ「添文ナビ」でGS1コードを読み取ることで、最新のビラフトビの電子添文を閲覧できます。



(01)14987039474817

専用アプリ「添文ナビ」でGS1コードを読み取ることで、最新のメクトビの電子添文を閲覧できます。



(01)14987039475111