

貯 法：室温保存
有効期間：5年

— 抗悪性腫瘍剤 —
MEK阻害剤
ビニメチニブ錠

承認番号	23100AMX00006000
販売開始	2019年2月

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

メクトビ[®]錠 15mg

MEKTOVI[®] Tablets

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1錠中 ビニメチニブ 15mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

剤形	フィルムコーティング錠		
	表面	裏面	側面
外形			
長径(mm)	約12.3		
短径(mm)	約5.3		
厚さ(mm)	約4.2		
質量(mg)	約247.7		
色調	黄色～暗黄色		
識別コード			

4. 効能又は効果

○**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

*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用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

5.2 「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 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

*〈がん化学療法後に増悪した **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〉

*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。

6. 用法及び用量

〈**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

エンコラフェニブとの併用において、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。

*〈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〉

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

7.1 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。

7.2 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。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル ^{※1}	投与量
通常投与量	45mg 1日2回
1段階減量	30mg 1日2回
2段階減量	15mg 1日2回
3段階減量	投与中止

※1：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

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度 ^{※2}	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。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28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。

副作用	程度 ^{*2}	処置
AST増加、ALT増加	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。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28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。28日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3-4	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。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。28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。

*2: GradeはNCI-CTCAE ver4.03に準じる。

***〈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 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。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル ^{*3}	投与量
通常投与量	45mg 1日2回
1段階減量	30mg 1日2回
2段階減量	15mg 1日2回
3段階減量	投与中止

*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

副作用発現時の用量調節基準

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。

副作用	程度 ^{*4}	処置
AST増加、ALT増加	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。
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。

8. 重要な基本的注意

- 1 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。[11.1.1 参照]
- 2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を確認すること。[11.1.3 参照]
- 3 心機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を確認すること。[9.1.1、11.1.2 参照]
- 4 横紋筋融解症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的にCK、クレアチニン等の検査を行い、筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意すること。[11.1.4 参照]
- 5 高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。[11.1.5 参照]

9. 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
 - 1 心疾患又はその既往歴のある患者
症状が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.2 参照]
 - 3 肝機能障害患者
 - 3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者
本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[16.6.1 参照]

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 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。ラットを用いた動物試験において臨床曝露量の10倍に相当する用量から胎児体重の低値及び骨化遅延、ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の1.4倍に相当する用量から流産、着床後胚損失率の増加、生存胎児数の減少及び胎児体重の低値、1.9倍に相当する用量で催奇形性（心室中隔欠損及び血管異常）が認められた。[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、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

* 11.1.1 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]

* 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]

* 11.1.4 横紋筋融解症（0.2%）

[8.4 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

消化管出血（3.9%）等の出血があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害	貧血	リンパ球減少、好中球減少
心臓障害		動悸、期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症
耳及び迷路障害		耳鳴、回転性めまい
* 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
* 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（26.3%）、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
免疫系障害		過敏症
* 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

	5%以上	5%未満
* 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
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋痙縮、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
* 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、浮動性めまい、嗜眠
* 腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、頻尿、急性腎障害
呼吸器、胸部及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、胸水
* 皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡様皮膚炎（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、尋麻疹、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
血管障害		低血圧、ほてり
その他		体重減少、体重増加、アクロロドン、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、乳頭腫、扁平上皮癌

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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットにおいて、臨床曝露量の4.4倍に相当する用量から血中リンの高値を伴う諸臓器（腺胃、下垂体等）の鈣質沈着が認められた。

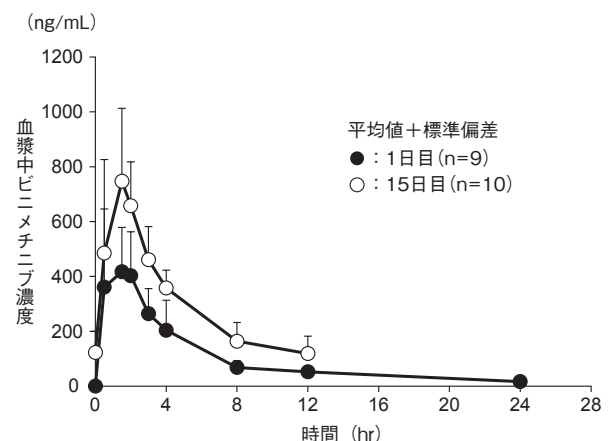
15.2.2 *In vitro* 光毒性試験において陽性結果が得られた。また、マウスを用いた動物試験において光感作性が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

日本人の固形がん患者にビニメチニブ45mgを1日1回又は1日2回反復投与した^{*1}ときのビニメチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。ビニメチニブの血漿中濃度は14日以内に定常状態に達し、累積係数は1.80倍であった¹⁾。



試験日 (日)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-12h} (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1 (n=9)	559 ± 145	1.5 (0.5, 4)	2030 ± 475	2650 ± 698	8.24 ± 3.78
15 (n=9)	805 ± 274	1.5 (0.5, 2)	3670 ± 1100	3380 ± 370*2	4.11 ± 1.13

平均値 ± 標準偏差、Tmaxは中央値 (最小値、最大値)

※1: 1日目は1回投与し、2日目を以降15日目まで1日2回投与した。

※2: n=5

16. 2 吸収

16. 2. 1 食事の影響

健康成人 (12例) にビメチニブ 45mg を空腹又は食後 (高脂肪食) に単回投与^{注)} したとき、空腹時と比較して、食後投与時のビメチニブの Cmax 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 0.828 及び 0.993 倍であった²⁾ (外国人データ)。

16. 3 分布

ビメチニブのヒト血漿中蛋白結合率は 97.2%、ヒト血液 / 血漿中濃度比は 0.718 であった³⁾ (*in vitro*)。

16. 4 代謝

16. 4. 1 *In vitro*

ビメチニブの主な代謝経路は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合であり、CYP1A2 及び CYP2C19 による N-脱メチル化も一部関与する^{4,5)}。

16. 4. 2 *In vivo*

健康成人 (6例) に¹⁴C-ビメチニブ 45mg を単回投与^{注)} したとき、投与後 24 時間までの血漿中において、主に未変化体、M10.2 (グルクロン酸抱合体) 及び M3 (N-脱メチル化体) が検出された (血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ 60.2、5.5 及び 7.3%)⁶⁾ (外国人データ)。

16. 5 排泄

健康成人 (6例) に¹⁴C-ビメチニブ 45mg を単回投与^{注)} したとき、投与後 360 時間までに投与放射能量の 62.3% が糞中に、31.4% が尿中に排泄された。尿中には投与後 360 時間までに投与放射能量の 6.5% が未変化体として排泄された⁶⁾ (外国人データ)。

16. 6 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 肝機能障害患者

肝機能障害患者^{※3)} (軽度: 6例、中等度: 6例、重度: 5例) 又は肝機能正常者 (10例) にビメチニブ 45mg (重度肝機能障害患者は 15mg) を単回投与^{注)} したとき、軽度、中等度及び重度肝機能障害患者の血漿中非結合形ビメチニブの投与量で補正した AUC_{0-120h} は、肝機能正常者のそれぞれ 1.22、3.80 及び 3.48 倍であった。また、軽度、中等度及び重度肝機能障害患者の血漿中非結合形ビメチニブの投与量で補正した Cmax は、肝機能正常者のそれぞれ 1.28、2.63 及び 2.68 倍であった⁷⁾ (外国人データ)。[9.3.1 参照]

※3: NCI-ODWG (National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group) 基準による分類 (2011年8月時点)

16. 6. 2 腎機能障害患者

ビメチニブの消失に腎排泄の寄与は小さい。重度腎機能障害患者 (eGFR ≤ 29 mL/min/1.73m²、6例) 又は腎機能正常者 (6例) にビメチニブ 45mg を単回投与^{注)} したとき、重度腎機能障害患者の血漿中非結合形ビメチニブの Cmax 及び AUC_{0-∞} は、腎機能正常者のそれぞれ 1.43 及び 1.53 倍であった⁸⁾ (外国人データ)。

16. 7 薬物相互作用

16. 7. 1 その他

(1) ラベプラゾールとの併用

健康成人 (15例) にビメチニブ 45mg をラベプラゾール 20mg と併用投与^{注)} したとき、ビメチニブ単回投与時と比較して、ビメチニブの Cmax 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 82.6 及び 104.2% であり、ラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇はビメチニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった⁹⁾ (外国人データ)。

(2) ミダゾラムとの併用

健康成人 (11例) にビメチニブ 30mg を 1日2回2週間反復投与^{注)} した後にミダゾラム 4mg を併用投与したとき、ミ

ダゾラム単回投与時と比較して、ビメチニブ2週間投与後のミダゾラムの Cmax 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 0.925 及び 1.10 倍であり、ビメチニブの明確な CYP3A4 誘導作用は認められなかった¹⁰⁾ (外国人データ)。

(3) *In vitro*

ビメチニブは CYP2B6 を可逆的に阻害し、Ki 値は 1.73 μmol/L であった¹¹⁾。ビメチニブは P-gp 及び BCRP の基質である^{12,13)}。

(4) *In vivo*

ビメチニブは主に UGT1A1 により代謝される。ビメチニブの薬物動態は、UGT1A1 阻害作用を有するエンコラフェニブとの併用による大きな影響を受けなかった。なお、UGT1A1 を介した臨床薬物相互作用試験は実施していない。

*注) 本剤の承認された用法及び用量は、以下の通りである。

〈BRF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビメチニブとして1回45mgを1日2回経口投与する。

〈がん化学療法後に増悪したBRF 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、成人にはビメチニブとして1回45mgを1日2回経口投与する。

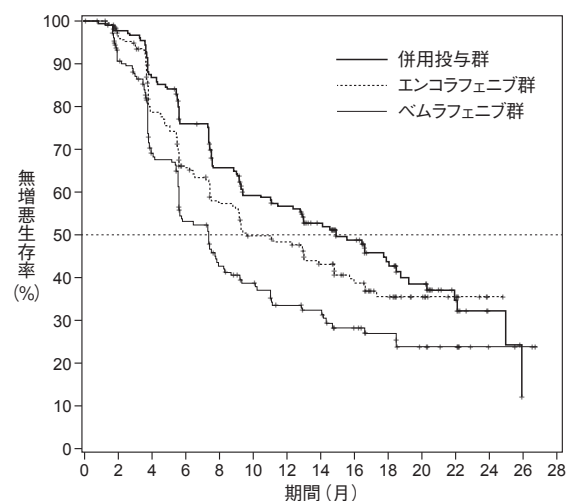
17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

〈BRF 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)

BRF V600E/K 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 577 例 (日本人患者 11 例を含む。本剤とエンコラフェニブ併用投与群 192 例、ベムラフェニブ群 191 例、エンコラフェニブ単回投与群 194 例) を対象に、ベムラフェニブを対照として本剤 (1回45mgを1日2回) とエンコラフェニブ (450mgを1日1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中央判定による無増悪生存期間 (中央値 [95% 信頼区間]) の主要解析結果は、本剤とエンコラフェニブの併用投与群で 14.9 [11.0~18.5] カ月、ベムラフェニブ群で 7.3 [5.6~8.2] カ月であり、本剤とエンコラフェニブの併用投与はベムラフェニブに対し統計学的に有意な延長を示した (ハザード比 0.54 [95% 信頼区間: 0.41~0.71]、p<0.0001 [層別 log-rank 検定]、2016年5月19日データカットオフ)¹⁴⁾。また、安全性評価対象となった 192 例中 169 例 (88.0%) 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 59 例 (30.7%)、下痢 52 例 (27.1%)、疲労 48 例 (25.0%)、血中 CK 増加 41 例 (21.4%) であった。



併用投与群	エンコラフェニブ群	ベムラフェニブ群
192	162	125
99	84	71
68	55	41
28	17	10
1	1	0
0	0	0

* 〈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)

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 665 例 (日本人患者 20 例を含む) を対象に、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) ^{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。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%)、ご瘡様皮膚炎 107 例 (48.2%)、悪心 79 例 (35.6%)、疲労 61 例 (27.5%)、嘔吐 57 例 (25.7%)、2 剤群で下痢 118 例 (53.2%)、ご瘡様皮膚炎 60 例 (27.8%)、疲労 49 例 (22.7%)、悪心 44 例 (20.4%) であった。

※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

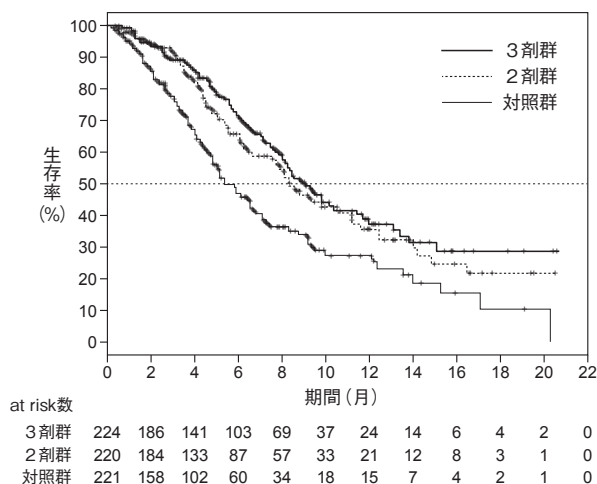
※2: 初回のみ 400mg/m² を 120 分かけて、その後 250mg/m² を 60 分かけて毎週静脈内投与

※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、副次的目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} [95%信頼区間] p 値 ^{※8}	0.52 [0.39, 0.70] <0.0001	0.60 [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	-

※7: 層別 Cox 比例ハザードモデル (対照群との比較)

※8: 層別 log-rank 検定 (対照群との比較)

※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

※10: 本試験に最初に登録された 331 例が解析対象とされた

※11: Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (対照群との比較)

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 PS 1 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)。

※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 > 5µg/L、CA19-9 値 > 35U/mL 及び転移臓器数 ≥ 3) で調整した結果

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

ビニメチニブは、ヒト MEK1 及び MEK2 の活性化及びキナーゼ活性を阻害した¹⁶⁾。また、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) において、MAPK 経路のシグナル伝達分子 (ERK) のリン酸化を阻害した¹⁷⁾。

18. 2 抗腫瘍効果

* 18. 2. 1 *In vitro*

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^{18,19)}。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^{20,21)}。

* 18. 2. 2 *In vivo*

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^{22,23)}。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²⁴⁾。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²⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: ビニメチニブ (Binimetinib)

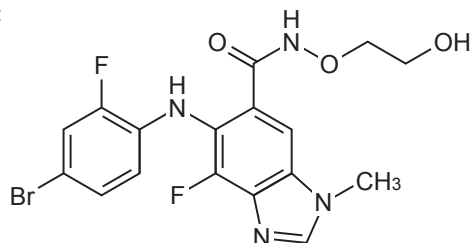
化学名: 5-[(4-Bromo-2-fluorophenyl) amino]-4-fluoro-N-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1H-benzimidazole-6-carboxamide

分子式: C₁₇H₁₅BrF₂N₄O₃

分子量: 441.23

性状: 本品は白色~灰白色の粉末であり、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
(**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。

22. 包装

- 30錠 [10錠 (PTP) ×3]
100錠 [10錠 (PTP) ×10]

23. 主要文献

- 1) 小野薬品工業：国内第I相 (CMEK162X1101) 試験成績 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.7.6.8、CTD2.7.2.2.2)
- 2) 小野薬品工業：海外第I相 (CMEK162A2103) 試験成績 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.7.6.16)
- 3) 小野薬品工業：*In vitro* 血漿蛋白結合及び血球移行性 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.6.4.4)
- 4) 小野薬品工業：*In vitro* 代謝 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.6.4.5)
- 5) 小野薬品工業：代謝酵素の推定 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.6.4.5)
- 6) 小野薬品工業：海外マスバランス (CMEK162A2102) 試験成績 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.7.6.5)
- 7) 小野薬品工業：肝機能障害患者における海外第I相 (CMEK162A2104) 試験成績 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.7.6.12、CTD2.7.2.2.2)
- 8) 小野薬品工業：腎機能障害患者における海外第I相 (ARRAY-162-106) 試験成績 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.7.6.11)
- 9) 小野薬品工業：海外第I相 (ARRAY-162-105) 試験成績 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.7.6.15)
- 10) 小野薬品工業：海外第I相 (CMEK162A2105) 試験成績 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.7.6.17、CTD2.7.2.2.2)
- 11) 小野薬品工業：CYP阻害作用 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.6.4.5)
- 12) 小野薬品工業：P-gp基質検討 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.6.4.7)
- 13) 小野薬品工業：BCRP基質検討 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.6.4.7)
- 14) 小野薬品工業：国際共同第III相 (CMEK162B2301) 試験成績 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.7.6.19、CTD2.7.6.20)
- * 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)
- 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)
- 17) 小野薬品工業：ERKのリン酸化に対する阻害作用 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2)
- 18) 小野薬品工業：BRAF変異ヒト悪性黒色腫細胞の増殖に対する抑制作用 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2)
- * 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)

- 20) 小野薬品工業：BRAF変異ヒト悪性黒色腫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；2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2)
- * 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)
- 22) 小野薬品工業：BRAF変異ヒト悪性黒色腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍効果 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2)
- * 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)
- 24) 小野薬品工業：BRAF変異ヒト悪性黒色腫細胞移植マウスにおけるエンコラフェニブとの併用効果 (社内資料；2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2)
- * 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)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

 **小野薬品工業株式会社**
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

26.2 提携

