

市販直後調査

対象: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
2020年11月～2021年5月

2021年5月改訂(第5版)

日本標準商品分類番号

874291

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(2019年更新版)に準拠して作成

—抗悪性腫瘍剤—

BRAF阻害剤

ビラフトビ®カプセル50mg

ビラフトビ®カプセル75mg

BRAFTOVI® Capsules

剤形	硬カプセル剤
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	ビラフトビ®カプセル50mg 1カプセル中 エンコラフェニブ50mgを含有 ビラフトビ®カプセル75mg 1カプセル中 エンコラフェニブ75mgを含有
一般名	和名:エンコラフェニブ(JAN) 洋名:Encorafenib(JAN) encorafenib(INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2019年1月8日(75mg:2020年7月27日) 薬価基準収載年月日: 2019年2月26日(75mg:2020年11月25日) 販売開始年月日: 2019年2月26日(75mg:2020年11月25日)
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売: 小野薬品工業株式会社 提携: ARRAY
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	小野薬品工業株式会社 くすり相談室 TEL 0120-626-190 FAX 06-6263-5806 受付時間 9:00~17:00(土日・祝日・会社休日を除く) 医療関係者向けホームページ: URL https://www.ono-oncology.jp/medical/products/braftovi-mektovi/

本I Fは2021年5月改訂(第2版)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ご確認ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

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	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
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	9
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	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	11
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	19
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	40
2. 薬理作用	40
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	50
2. 薬物速度論的パラメータ	57
3. 母集団（ポピュレーション）解析	57
4. 吸収	58
5. 分布	58
6. 代謝	59

7. 排泄	60
8. トランスポーターに関する情報	60
9. 透析等による除去率	60
10. 特定の背景を有する患者	60
11. その他	61
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	62
2. 禁忌内容とその理由	62
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	62
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	62
5. 重要な基本的注意とその理由	62
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	63
7. 相互作用	64
8. 副作用	65
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	79
10. 過量投与	79
11. 適用上の注意	79
12. その他の注意	79
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	80
2. 毒性試験	80
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	85
2. 有効期間	85
3. 包装状態での貯法	85
4. 取扱い上の注意	85
5. 患者向け資材	85
6. 同一成分・同効薬	85
7. 国際誕生年月日	85
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	85
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	85
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	86
11. 再審査期間	86
12. 投薬期間制限に関する情報	86
13. 各種コード	86
14. 保険給付上の注意	86
X I . 文献	
1. 引用文献	87
2. その他の参考文献	89
X II . 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	90
2. 海外における臨床支援情報	91
X III . 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	94
2. その他の関連資料	94

略 語 表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
AJCC	American Joint Committee on Cancer	－
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the curve from time 0 hours to infinity	投与 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the curve from time 0 hours to the last measured point	投与 0 から最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{ss}	Area under the concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under the curve from time 0 to the end of the dosing interval tau	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BICR	Blinded independent central review	盲検下独立中央評価委員会
BIRC	Blinded independent review committee	盲検下独立評価委員会
BID	Twice daily	1 日 2 回
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CL/F	Apparent total clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
C _{maxss}	Maximum concentration at steady-state	定常状態における最高血漿中濃度
CR	Complete response	完全奏効
CRC	Colorectal cancer	結腸・直腸癌
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	Duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ERK	Extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
FAS	Full analysis set	－
FOLFIRI	5-fluorouracil + folinic acid + irinotecan	5-フルオロウラシル＋フォリン酸＋イリノテカン
IC ₅₀	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
INN	International nonproprietary name	医薬品国際一般名称
JAN	Japanese accepted names for pharmaceuticals	日本医薬品一般的名称
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MAPK	Mitogen-activated protein kinase	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐用量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	Not evaluable	評価不能
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	Overall response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Progressive disease	進行
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
PT	Preferred term	基本語
QD	Once daily	1日1回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正 QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
RES	Response efficacy set	—
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
RP2D	Recommended phase 2 dose	第Ⅱ相試験推奨用量
SD	Stable disease	安定
SLI	Safety lead-in	安全性導入
SOC	System organ class	器官別大分類
T _{1/2}	Terminal elimination half-life	消失半減期
T _{max}	Time to maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTR	Time to response	奏効までの期間
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	ウリジン 5 リン酸-グルクロン酸転移酵素
γ-GTP	Gamma glutamyl transpeptidase	ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビラフトビ®カプセル 50mg・75mg（一般名：エンコラフェニブ）は、スイス Novartis 社により創製された経口投与可能な B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase (BRAF) 阻害剤であり、非臨床試験において BRAF V600 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株及びヒト結腸・直腸癌 (CRC) 由来細胞株の増殖を抑制した。^{1,2)}

メクトビ®錠 15mg（一般名：ビニメチニブ）は、経口投与可能なマイトジェン活性化細胞外シグナル関連キナーゼ (MEK) 阻害剤であり、非臨床試験において BRAF V600 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株及びヒト CRC 由来細胞株の増殖を抑制した。^{3,4)}

エンコラフェニブ及びビニメチニブの併用は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) 経路上の RAF 及び MEK を同時に阻害することで BRAF V600 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株及びヒト CRC 由来細胞株の増殖を抑制した。^{5,6)} また、BRAF V600 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株移植マウスにおけるエンコラフェニブ及びビニメチニブの併用では、ビニメチニブ単剤よりも腫瘍が縮小するとともに、獲得耐性の出現による腫瘍の再増殖を抑制した。⁷⁾ BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 由来細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおけるエンコラフェニブ、ビニメチニブ、セツキシマブの各単剤では、媒体群と比べ、腫瘍増殖抑制作用を示さなかったが、3 剤併用では腫瘍の増殖を抑制した。⁸⁾

日本では、BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者を対象にしたエンコラフェニブの国際共同第 I 相試験 (CLGX818X2101 試験)、固形がん患者を対象にしたビニメチニブの国内第 I 相試験 (CMEK162X1101 試験)、NRAS 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者を対象にしたビニメチニブの国際共同第 III 相試験 (CMEK162A2301 試験)、局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者を対象にしたエンコラフェニブ及びビニメチニブ併用の国際共同第 III 相試験 (CMEK162B2301 試験) を実施し、2019 年 1 月にエンコラフェニブ及びビニメチニブの併用投与による「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」が効能又は効果として承認された。なお、本剤は BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫を予定される効能又は効果として 2018 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定された。

また、BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象にしたエンコラフェニブ及びセツキシマブ併用の国際共同第 I b/II 相試験 (CLGX818X2103 試験)、BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象にしたエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ併用の国際共同第 III 相試験 (ARRAY-818-302 試験) を実施し、2020 年 11 月にはエンコラフェニブ及びセツキシマブ又はエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブの併用投与による「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」が効能又は効果に追加された。

エンコラフェニブ及びビニメチニブ併用療法については、米国で「BRAF V600E もしくは V600K 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能・効果として 2018 年 6 月に、欧州では「BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能・効果として 2018 年 9 月に承認された。また、エンコラフェニブ及びセツキシマブ併用療法については、2020 年 4 月に米国で、同年 6 月に欧州で「BRAF V600E 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」を効能・効果として追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

①ビラフトビ®カプセル 50mg 及びビラフトビ®カプセル 75mg は、経口投与可能な B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase (BRAF) 阻害剤である。

(P.40 参照)

②薬効薬理

《根治切除不能な悪性黒色腫※1》

BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株において、MAPK 経路のシグナル伝達分子 (MEK 及び ERK) のリン酸化を阻害した (*in vitro*)。

(P.41 参照)

《治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌※2》

BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 由来細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて、エンコラフェニブ、ビメチニブ及びセツキシマブの併用は、腫瘍増殖抑制作用を示した (マウス)。

(P.49 参照)

③有効性

《根治切除不能な悪性黒色腫※1》

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、主要評価項目である無増悪生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤+ビメチニブ群 (COMBO 450 群) で 14.9 ヶ月 [11.0~18.5]、ベムラフェニブ群で 7.3 ヶ月 [5.6~8.2] であり、ベムラフェニブ群と比較して、COMBO 450 群で統計学的に有意に延長することが検証された (ハザード比 0.54 [95%信頼区間: 0.41~0.71]^a、片側 $p < 0.0001$ ^b [層別 log-rank 検定])。

注) CMEK162B2301 試験成績には、承認された用法及び用量ではないエンコラフェニブ群 (ビメチニブが併用されないエンコラフェニブ 300mg 単剤投与群) の成績が含まれます。

a : 層別 Cox 回帰モデル、b : 片側 2.5% 有意水準

(P.27~31 参照)

《治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌※2》

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、主要評価項目である全生存期間 (中央値 [95%信頼区間]) は、本剤+ビメチニブ+セツキシマブ群 (3 剤併用群) で 9.0 ヶ月 [8.0~11.4]、イリノテカン又は FOLFIRI [5-フルオロウラシル (5-FU) + フォリン酸 (FA) + イリノテカン] + セツキシマブ併用投与群 (対照群) で 5.4 ヶ月 [4.8~6.6] であり、対照群と比較して、3 剤併用群で統計学的に有意に延長することが検証された (ハザード比 0.52 [95%信頼区間: 0.39~0.70]^a、片側 $p < 0.0001$ ^b [層別 log-rank 検定])。同じく主要評価項目である奏効率 (CR+PR) [95%信頼区間] は、3 剤併用群 26.1% [18.2~35.3]、対照群 1.9% [0.2~6.6] であり、対照群と比較して 3 剤併用群で統計学的に有意に高値となることが検証された (オッズ比 19.10 [95%信頼区間: 4.41~82.80]、 $p < 0.0001$ ^c [層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定])。

a : 層別 Cox 回帰モデル、b : 片側 1.02% 有意水準、c : 片側 0.5% 有意水準

(P.31~37 参照)

④安全性



重大な副作用として、皮膚悪性腫瘍、眼障害、心機能障害、肝機能障害、横紋筋融解症、高血圧、高血圧クリーゼ、出血、手掌・足底発赤知覚不全症候群が報告されている。主な副作用 (発現率 20% 以上) として、下痢、ざ瘡様皮膚炎、悪心、発疹 (湿疹、丘疹等)、疲労が報告されている。

(P.65~67 参照)

※1 : BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

※2 : 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

3. 製品の製剤学的特性

- ①本剤は経口投与が可能な即放性の硬カプセル剤である。
（「IV.1. (1) 剤形の区別」の項（P.8 参照））
- ②本剤はカプセル表面に識別コード「 LGX 50mg（A LGX 50mg）」、「 LGX 75mg（A LGX 75mg）」を印刷している。
（「IV.1. (2) 製剤の外観及び性状」の項（P.8 参照））
- ③PTP シートはピッチコントロールを行い、1 カプセル毎に販売名、含量、GS1 データバーを表記している。

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画書（RMP）	有	（「I. 6. RMP」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド（「XIII. 備考」の項参照）
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	医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（令和2年11月27日保医発1127第3号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

なお、本剤は「BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫」を予定される効能又は効果として、2018年3月30日に、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：(25 薬)第323号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- ・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〉
- ・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。
（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

〈使用できる医師・医療機関・薬剤師等の制限、流通管理等について〉

製品の納品に先立ち添付文書に記載された医療施設及び医師要件を確認し、安全対策に関する説明を実施する（「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項（P.62 参照））。

6. RMPの概要

〈医薬品リスク管理計画について〉

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。

医薬品医療機器総合機構ホームページ

「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）／ RMP 提出品目一覧」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】												
<ul style="list-style-type: none"> 皮膚悪性腫瘍 眼障害 手掌・足底発赤知覚不全症候群 	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍 QT 延長 CYP3A 阻害剤併用時の薬物相互作用 胚胎児毒性 心機能障害 高血圧 横紋筋融解症 肝機能障害 出血 間質性肺疾患 腎機能障害 	該当なし												
有効性に関する検討事項														
使用実態下での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・直腸癌患者に対する本剤、ビメチニブ及びセツキシマブ（以下、3 剤併用）又は本剤及びセツキシマブ（以下、2 剤併用）の治療法ごとの有効性														
↓ 上記に基づく安全性監視のための活動		↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） </td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（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） <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 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・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査 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・直腸癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 </td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> 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・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査 </td> </tr> </tbody> </table>		医薬品安全性監視計画	通常の医薬品安全性監視活動	<ul style="list-style-type: none"> 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） 	追加の医薬品安全性監視活動	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（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） <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 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・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査 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・直腸癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 	有効性に関する調査・試験の計画	<ul style="list-style-type: none"> 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・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 </td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（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） 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 </td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画	通常のリスク最小化活動	<ul style="list-style-type: none"> 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 	追加のリスク最小化活動	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（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） 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供
医薬品安全性監視計画														
通常の医薬品安全性監視活動														
<ul style="list-style-type: none"> 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） 														
追加の医薬品安全性監視活動														
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（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） <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 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・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査 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・直腸癌患者を対象とした製造販売後臨床試験 														
有効性に関する調査・試験の計画														
<ul style="list-style-type: none"> 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・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査 														
リスク最小化計画														
通常のリスク最小化活動														
<ul style="list-style-type: none"> 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 														
追加のリスク最小化活動														
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（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） 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成・提供 														

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ご確認ください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビラフトビ®カプセル 50mg

ビラフトビ®カプセル 75mg

(2) 洋名

BRAFTOVI® Capsules

(3) 名称の由来

BRAF (薬理作用) + TOVI (ヘブライ語由来で“good”の意味) から命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エンコラフェニブ (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

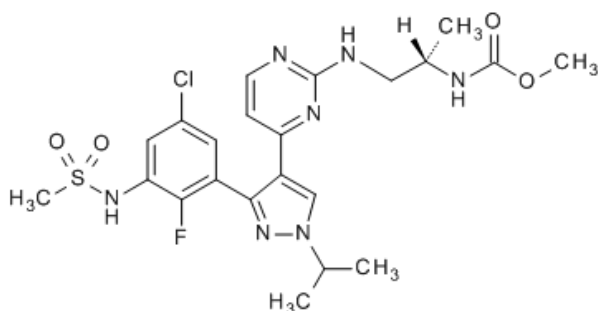
Encorafenib (JAN)

encorafenib (INN)

(3) ステム

RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) キナーゼ阻害剤: -rafenib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{22}H_{27}ClFN_7O_4S$

分子量: 540.01

5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名: Methyl *N*-{(2*S*)-1-[(4-{3-[5-chloro-2-fluoro-3-(methanesulfonamido)phenyl]-1-*H*-pyrazol-4-yl}pyrimidin-2-yl)amino]propan-2-yl} carbamate (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号: ONO-7702 (小野薬品工業株式会社)

LGX818 (アレイ・バイオフーマ株式会社)

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～ほとんど白色の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒及び水溶液に対する溶解性 (25℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	0.0076	ほとんど溶けない
メタノール	43	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	10	溶けにくい
2-プロパノール	1.9	溶けにくい
アセトニトリル	19	やや溶けにくい
1-オクタノール	0.99	極めて溶けにくい
USP standard buffer solution pH 1.0	10	溶けにくい
USP standard buffer solution pH 2.0	0.93	極めて溶けにくい
USP standard buffer solution pH 3.0	0.11	極めて溶けにくい
USP standard buffer solution pH 4.0	0.018	ほとんど溶けない
USP standard buffer solution pH 5.0	0.0095	ほとんど溶けない
USP standard buffer solution pH 6.8	0.010	ほとんど溶けない
USP standard buffer solution pH 7.5	0.018	ほとんど溶けない

各種水溶液に対する溶解性 (37℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	0.027	ほとんど溶けない
1-オクタノール	1.7	溶けにくい
栄養下人工腸液	0.039	ほとんど溶けない
絶食下人工腸液	0.017	ほとんど溶けない
人工胃液 (0.1 mol/L 塩酸)	2.0	溶けにくい
生理食塩液	0.018	ほとんど溶けない
USP standard buffer solution pH 1.0	20	やや溶けにくい
USP standard buffer solution pH 2.0	1.0	極めて溶けにくい
USP standard buffer solution pH 3.0	0.13	極めて溶けにくい
USP standard buffer solution pH 4.0	0.020	ほとんど溶けない
USP standard buffer solution pH 5.0	0.0095	ほとんど溶けない
USP standard buffer solution pH 6.8	0.012	ほとんど溶けない
USP standard buffer solution pH 7.5	0.028	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性ではない。

25℃で0%RH から95%RH の範囲における重量変化は最大で0.1%であった。

(4) 融点 (分解点)

融点：183～185℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：4.49、7.21

(6) 分配係数

37°Cにおける分配係数

溶液	分配係数
1-オクタノール/水 (pH 7.8~7.9)	1.8
1-オクタノール/0.1 mol/L 塩酸 (pH 1.1)	0.38
1-オクタノール/酢酸緩衝液 (pH 4.3)	1.8
1-オクタノール/リン酸緩衝液 (pH 6.8)	1.8

(7) その他の主な示性値

メタノール中での比旋光度 ($[\alpha]_D^{20}$) は -0.6° である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	包装形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	エンコラフェニブをポリエチレン袋に入れて口を縛り、さらにポリエチレン袋に入れて口を縛る。	30°C/75%RH	60 ヶ月	規格内
加速試験	これを金属ドラムに入れ蓋を閉める。	40°C/75%RH	6 ヶ月	規格内
苛酷試験 (光)	ガラス皿 (蓋: 石英板)	総照度120万lx・hr及び 総近紫外放射エネルギー200W・h/m ²		規格内

評価項目: 性状、純度試験 (類縁物質)、水分、定量法、結晶形 (XRPD)

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

定量法: 液体クロマトグラフィー

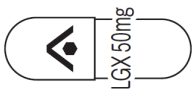

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形



(1) 剤形の区別

カプセル剤（硬カプセル剤）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ビラフトビ®カプセル 50mg	ビラフトビ®カプセル 75mg
外形		
号数	0号	00号
長径 (mm)	約 21.7	約 23.3
短径 (mm)	約 7.3	約 8.2
質量 (mg)	約 429.0	約 617.5
色調	頭部	赤褐色不透明
	胴部	薄い黄赤色不透明
		薄い黄赤色不透明
		白色不透明

(3) 識別コード

販売名	ビラフトビ®カプセル 50mg	ビラフトビ®カプセル 75mg
識別コード		
記載場所	カプセル、PTP シート	カプセル、PTP シート

(4) 製剤の物性

本品は原薬の溶解性を改善した即放性カプセル製剤である。

本原薬及び造粒品の溶解度は、pH1 又は模擬胃液の pH である pH1.2 において、1.8mg/mL（1日最大使用量 450mg を 250mL の水系緩衝液で割った値）を上回る。造粒品中の原薬の溶解度は、pH4～7.5 の範囲 [小腸の典型的 pH 領域 (pH4.5～6.8) を含む] で 1.8mg/mL を下回るが、原薬単独に比べると溶解度は 1 桁以上高くなっている。

(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	ビラフトビ®カプセル 50mg	ビラフトビ®カプセル 75mg
有効成分	1カプセル中 エンコラフェニブ 50mg	1カプセル中 エンコラフェニブ 75mg
添加剤	コポリビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、結晶セルロース、コハク酸、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム	
	カプセルにゼラチン、酸化チタン、黒酸化鉄、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄を含有する。	

(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

原薬由来の類縁物質が混入する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

ビラフトビ®カプセル 50mg

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP	36 ヶ月	規格内
中間的試験	30°C/75%RH	PTP	36 ヶ月	規格内 (24 ヶ月で内容物に塊が認められた。)
加速試験	40°C/75%RH	PTP	6 ヶ月	規格内 (1 ヶ月で内容物に塊が認められた。)
苛酷試験	光条件下 25°C	シャーレ (無包装・開放)	120 万 lx・hr 以上 200W・hr/m ² 以上	水分値が規格外となった。
		シャーレ (無包装・遮光)		水分値が規格外となった。
		PTP		規格内
	25°C/60%RH*	シャーレ (無包装)	12 時間	9 時間までは規格内。 12 時間で水分値が規格外となった。
	30°C/75%RH*	シャーレ (無包装)	3 時間	1.5 時間までは規格内。 3 時間で水分値が規格外となった。

測定項目：性状、純度試験 類縁物質、溶出性、定量法、水分

*測定項目：性状、定量法、水分のみ実施

ビラフトビ®カプセル 75mg

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP	36 ヶ月	規格内 (36 ヶ月で内容物に塊が認められた。)
中間的試験	30°C/75%RH	PTP	36 ヶ月	規格内 (36 ヶ月で内容物に塊が認められた。)
加速試験	40°C/75%RH	PTP	6 ヶ月	規格内 (1 ヶ月で内容物に塊が認められた。)
苛酷試験	光条件下 25°C	シャーレ (無包装・開放)	120 万 lx・hr 以上 200W・hr/m ² 以上	水分値が規格外となった。
		シャーレ (無包装・遮光)		水分値が規格外となった。
		PTP		規格内
	25°C/60%RH*	シャーレ (無包装)	12 時間	9 時間までは規格内。 12 時間で水分値が規格外となった。
	30°C/75%RH*	シャーレ (無包装)	3 時間	規格内

測定項目：性状、純度試験 類縁物質、溶出性、定量法、水分

*測定項目：性状、定量法、水分のみ実施

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

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**

ビラフトビ®カプセル 50mg：42 カプセル [6 カプセル (PTP) ×7]

60 カプセル [6 カプセル (PTP) ×10]

ビラフトビ®カプセル 75mg：42 カプセル [6 カプセル (PTP) ×7]

(3) **予備容量**

該当しない

(4) **容器の材質**

PTP：容器フィルム：アルミニウムフィルム（ナイロン、アルミニウム、ポリ塩化ビニル）

蓋フィルム：アルミニウム箔（アルミニウム）

11. 別途提供される資材類

該当しない

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
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**

(解説)

〈*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

本剤とビンメチニブの併用療法における「*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」の効能又は効果は、主に国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301試験）⁹⁾の成績に基づき設定した。

CMEK162B2301試験では、*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に、ベムラフェニブ群に対する、本剤450mgの1日1回（QD）とビンメチニブ1回45mgの1日2回（BID）の併用療法（COMBO 450群）の有効性及び安全性を比較した。

CMEK162B2301試験の主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の中央値〔95%信頼区間（CI）〕は、COMBO 450群で14.9ヵ月〔11.0～18.5〕、ベムラフェニブ群で7.3ヵ月〔5.6～8.2〕であり、ベムラフェニブ群と比較して、COMBO 450群で統計学的に有意に延長することが検証された（ハザード比0.54〔95%CI：0.41～0.71〕、片側 $p < 0.0001$ 〔層別log-rank検定〕）。また、副次評価項目である全生存期間（OS）の中間解析において、ベムラフェニブ群と比較して、COMBO 450群は死亡の相対リスクを39%軽減した（ハザード比 0.61〔95%CI：0.47～0.79〕、片側 $p < 0.001$ 〔層別log-rank検定〕）。OSの中央値〔95%CI〕は、COMBO 450群で33.6ヵ月〔24.4～39.2〕、ベムラフェニブ群で16.9ヵ月〔14.0～24.5〕であり、探索的な検定であるものの、ベムラフェニブ群と比較して、COMBO 450群はOSを有意に延長した。

さらに、CMEK162B2301試験のPart 1において、副次評価項目であるCOMBO 450群と本剤300mg QD単独群のPFS（中央値〔95%CI〕）を比較したところ、COMBO 450群で14.9ヵ月、本剤単独群で9.6ヵ月〔7.5～14.8〕であり、COMBO 450群は本剤単独群を数値的に上回った（ハザード比0.75〔95%CI：0.56～1.00〕、片側 $p = 0.026$ 〔層別log-rank検定〕）。また、Part 2において、本剤300mg QDとビンメチニブ45mg BIDの併用療法（COMBO 300群）と本剤300mg QD単独群を比較したところ、PFS（中央値〔95%CI〕）は、COMBO 300群で12.9ヵ月〔10.1～14.0〕、本剤単独（Part 1+Part 2）群で9.2ヵ月〔7.4～11.0〕であり、本剤単独（Part 1+Part 2）群と比較して、COMBO 300群はPFSを延長した（ハザード比0.77〔95%CI：0.61～0.97〕、片側 $p = 0.015$ 〔層別log-rank検定〕）。いずれの比較検討においても、本剤とビンメチニブの併用療法は本剤単独療法をPFSで上回っており、本剤とビンメチニブの併用療法に対するビンメチニブの寄与が示された。

以上のことから、添付文書の臨床成績の項で主要な臨床試験において対象とされた患者の腫瘍における*BRAF*遺伝子変異の種類を記載し、効能又は効果に関連する注意の項で上述の旨を注意喚起した上で、効能又は効果として「*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」を設定した。

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

本剤、ビン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、又は本剤及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の2剤併用療法における「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」の効能又は効果は、主に国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302試験）¹⁰⁾の成績に基づき設定した。

ARRAY-818-302試験では、1次治療又は2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・直腸癌の患者を対象に、FOLFIRI〔5-フルオロウラシル（5-FU）＋フォリン酸（FA）＋イリノテカン〕及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の併用療法又はイリノテカン及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の併用療法（対照群）に対する、本剤 300mg QD、ビンメチニブ 45mg BID 及びセツキシマブ（遺伝子組換え）（初回のみ

400mg/m²、その後 250mg/m²を毎週投与)の併用療法(3剤併用群)又は本剤 300mg QD 及びセツキシマブ(遺伝子組換え)(初回のみ 400mg/m²、その後 250mg/m²を毎週投与)の併用療法(2剤併用群)の有効性及び安全性を比較した。

ARRAY-818-302 試験の主要評価項目である OS(中央値 [95%CI])は、3剤併用群で 9.0 ヶ月 [8.0~11.4]、対照群で 5.4 ヶ月 [4.8~6.6] であり、対照群と比較して、3剤併用群で統計学的に有意に延長することが検証された(層別ハザード比 0.52 [95%CI: 0.39~0.70]、片側 p<0.0001 [層別 log-rank 検定])。また、同じく主要評価項目である盲検下独立中央判定(BICR)に基づく ORR(奏効率 [95%CI])は、3剤併用群で 26.1% [18.2~35.3]、対照群で 1.9% [0.2~6.6] であり、対照群と比較して、3剤併用群で統計学的に有意に高値となることが検証された(オッズ比 19.10 [95%CI: 4.41~82.80]、片側 p<0.0001 [層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定])。

さらに、副次評価項目である 2剤併用群と対照群の OS(中央値 [95%CI])を比較したところ、2剤併用群で 8.4 ヶ月 [7.5~11.0]、対照群で 5.4 ヶ月 [4.8~6.6] であり、2剤併用群は対照群に対し統計学的に有意な延長を示した(層別ハザード比 0.60 [95%CI: 0.45~0.79]、片側 p=0.0002 [層別 log-rank 検定])。同じく副次評価項目である 2剤併用群と対照群の BICR 判定に基づく ORR(奏効率 [95%CI])を比較したところ、2剤併用群 20.4% [13.4~29.0]、対照群 1.9% [0.2~6.6] であり、2剤併用群は対照群に対し統計学的に有意に高値であった(オッズ比 13.72 [95%CI: 3.15~59.80]、片側 p<0.0001 [層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定])。

以上のことから、本剤の効能又は効果として「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」を設定した。

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

〈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癒切除不能な進行・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。

(解説)

〈効能共通〉

5.1 本剤の作用機序及び臨床試験成績から、本剤により期待される効果を得るためには、根治切除不能な悪性黒色腫及びがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌における、*BRAF* 遺伝子変異陽性を適切な検査により確認することが重要であると考え、「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。」を効能又は効果に関連する注意として設定した。現時点では、本剤を投与する患者を選択するために、悪性黒色腫の腫瘍組織において *BRAF* 遺伝子変異を検出する体外診断薬(コンパニオン診断薬)として、ピオメリュー・ジャパン株式会社の THxID *BRAF* キット、結腸・直腸癌の腫瘍組織において、株式会社キアゲンの therascreen *BRAF* V600E RQ PCR Kit 及び株式会社医学生物研究所の MEBGEN RASKET-B キットの臨床性能が確認されているが、今後も新しい診断薬、検査方法等が承認される可能性があることを考慮し、診断方法の特定はせずに設定した。

5.2 添付文書の「17. 臨床成績」の項では、主要な臨床成績を説明するために、対象とな

った患者の腫瘍の BRAF 遺伝子変異の種類について記載した。「17. 臨床成績」における記載事項を含め、本剤による治療のベネフィット／リスクを十分理解した上で適応患者を選択する必要があることから、効能又は効果に関連する注意として「「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。」を設定した。

- 5.3 BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫における術後補助療法としての本剤単独又は本剤及びビニメチニブの併用療法、また BRAF 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌における術後補助療法としての本剤及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の併用療法、又は本剤、ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の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、「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。」を効能又は効果に関連する注意として設定した。

〈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 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本剤及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の併用療法、又は本剤、ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の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、「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。」を効能又は効果に関連する注意として設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 450mg 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。

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

本剤のヒトの消失半減期は約4時間であり、生化学アッセイにおける BRAF V600E からの本剤の解離半減期は24時間超であったことから、本剤の投与スケジュールとして QD 投与を用いることが可能であると考えられた。また、本剤の用量については、BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫を対象とした本剤単独投与の国際共同第 I 相試験 (CLGX818X2101 試験)^{11, 12)} から、300mg QD が第 II 相試験推奨用量 (RP2D) であり、450mg QD は最大耐用量 (MTD) を上回る可能性が示唆された。

BRAF V600 変異を有する進行固形がんを対象とした海外第 I b 相／第 II 相試験 (CMEK162X2110 試験)^{13, 14)} において、ビニメチニブ 45mg BID に本剤を併用することの安全性及び忍容性を検討した結果、本剤 600mg QD とビニメチニブ 45mg BID の併用において腎機能不全 3 件の潜在的な懸念があり、さらに良好な有効性を示す強い根拠がなかったため、本剤及びビニメチニブの併用投与における本剤の RP2D は 450mg QD と結論づけられた。また、ビニメチニブの血漿中曝露量と有効性の関係性を評価した結果、ビニメチニブ 45mg BID のみの用法及び用量における評価ではあるものの、本剤と併用した際に、ビニメチニブの AUC_{ss} の上昇に伴い、PFS が延長する傾向が認められた。国際共同第 III 相試験 (CMEK162B2301 試験) Part 1 と Part 2 のデータを比較する計画はなかったが、COMBO 450 群及び COMBO 300 群の患者集団は、予後を示す可能性のある主な人口統計学的特性 (年齢、ECOG のステータス) 及びベースライン時の疾患特性 (M1C ステージ、LDH 高値、転移が認められた臓器数) は同様であり、高用量 (COMBO 450) での投与が行われた患者は低用量 (COMBO 300) での投与が行われた患者よりも PFS 及び奏効期間 (DOR) が長くなる傾向が認められた。また、CMEK162B2301 試験の結果、COMBO 300 群と COMBO 450 群の臨床的安全性及び忍容性に差は認められなかった。

なお、食事の影響を検討した海外第 I 相試験 (ARRAY-818-102 試験) において、空腹時と比

較して食後投与時のエンコラフェニブのCmax及びAUC_{0-∞}はそれぞれ64.0及び95.9%であり、食事制限を設ける必要はないと考えられた。

以上のことから、**BRAF**遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する、本剤及びビニメチニブの併用療法における本剤の用法及び用量として「ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mg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。」を設定した。

〈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〉

本剤、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、又は本剤及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の2剤併用療法における、本剤の用法及び用量は、**BRAF**遺伝子変異を有する悪性黒色腫を対象とした本剤単独投与の国際共同第I相試験（CLGX818X2101試験）^{11, 12)} 及び**BRAF**遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした本剤及びセツキシマブ（遺伝子組換え）±alpelisib（国内未承認）併用投与の国際共同第I b/II相試験（CLGX818X2103試験）¹⁵⁾ に基づき設定し、国際共同第III相試験（ARRAY-818-302試験）¹⁰⁾ において**BRAF** V600E変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に有効性及び安全性を検討した。

CLGX818X2101試験において、本剤は単剤で用いた場合、300mg QDがRP2Dであり、450mg QDはMTDを上回る可能性が示唆された。CLGX818X2103試験において、セツキシマブ（遺伝子組換え）の標準的な用法及び用量（初回のみ400mg/m²、その後250mg/m²を毎週投与）に本剤を併用することの安全性及び忍容性を検討した結果、用量制限毒性（DLT）の発現率、その他の安全性データ、薬物動態データを考慮し、本剤及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の併用投与における本剤のRP2Dは400mg QDと結論付けられた。CLGX818X2101試験における単独投与時の本剤のRP2Dが300mg QDであったこと、CLGX818X2103試験におけるセツキシマブ（遺伝子組換え）併用時の本剤のRP2Dは400mg QDと結論付けられたものの評価例数が少なかったことから、セツキシマブ（遺伝子組換え）併用時の安全性に配慮した結果、ARRAY-818-302試験で用いる本剤の用法及び用量は400mg QDではなく300mg QDがより適切であると判断して設定した。

一方、本剤及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の併用療法に、さらにビニメチニブを併用することによる忍容性に関する情報が十分に得られていなかったため、ARRAY-818-302試験では無作為化第III相パートの前に安全性導入パート（SLI）を設定した。SLIでは、本剤300mg QD、ビニメチニブ45mg BID及びセツキシマブ（遺伝子組換え）（初回のみ400mg/m²、その後250mg/m²を毎週投与）の3剤併用療法の安全性及び忍容性が検討され、SLIと同じ用法及び用量を用いた無作為化第III相パートでは、3剤併用療法又は2剤併用療法の有効性及び安全性が検討された。

以上のことから、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・直腸癌に対する用法及び用量として「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。」を設定した。

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

〈**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 本剤単独投与時の忍容性を検討した臨床試験では、1日1回450mg投与は本剤の最大耐用量を上回る可能性が示唆されている。ビニメチニブを休薬又は中止した場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。[17.1.1 参照]

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	450mg1 日 1 回	
1 段階減量	300mg1 日 1 回	
2 段階減量	200mg1 日 1 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)	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。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。
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。28日以内に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 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。

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	300mg1日1回
1段階減量	225mg1日1回
2段階減量	150mg1日1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日以内に回復し再開する場合、1段階減量して投与。21日以内に回復しない場合、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)	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 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。7 日以内に回復しない場合、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 日以内に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 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。21 日以内に回復しない場合、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 日以内に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。

(解説)

〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

- 7.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CMEK162B2301) では、有害事象が認められた際の本剤の休薬、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。したがって、CMEK162B2301 で使用した用量調節及び中止の判定基準をもとに、推奨される本剤の休薬、減量、中止の基準をそれぞれ設定した。
- 7.2 国際共同第Ⅰ相試験 (CLGX818X2101 試験)^{11,12)} において、本剤 450mg の安全性及び忍容性を評価した結果、患者 34 例中 10 例^{*1} が初回サイクル中に DLT を発現し、このうち 7 例は本剤 300mg への減量が必要であったことから、本剤 450mg 単独投与は

MTDを上回る可能性があるため設定した。

※1：10例中1例は、後に本剤との因果関係が否定されたため、最終的なDLT発現患者数は9例であった。

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

7.3 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本剤の休薬、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。したがって、ARRAY-818-302 試験で使用した用量調節及び中止の判定基準をもとに、推奨される本剤の休薬、減量、中止の基準をそれぞれ設定した。

7.4 がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌患者において、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後に本剤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た。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

《*BRAF* 遺伝子変異を有する根治不能な悪性黒色腫》

〈ビニメチニブ併用投与〉

試験の種類 試験番号	試験デザイン	対象	例数	目的
海外第Ⅰb相／Ⅱ相 CMEK162X2110 (評価資料)	多施設共同、 非盲検、 用量漸増	<i>BRAF</i> V600 変異を有する進行固形がん患者	126 第Ⅰb相：47 第Ⅱ相：79	有効性、 薬物動態、 安全性
国際共同第Ⅲ相 CMEK162B2301 (評価資料)	多施設共同、 無作為化、 非盲検、 並行群間比較、 2パート	局所進行切除不能又は転移性 <i>BRAF</i> V600E/K 変異を有する 悪性黒色腫患者	Part 1：577 (日本人：11) Part 2：344 (日本人：10)	有効性、 薬物動態、 安全性
海外第Ⅱ相 CLGX818X2102 (評価資料)	多施設共同、 非盲検、 2パート	局所進行切除不能又は転移性 <i>BRAF</i> V600 変異を有する悪性黒色腫患者	Part 1：15(本剤単独) Part 2：1	有効性、 薬物動態、 安全性
海外第Ⅱ相 CLGX818X2109 (評価資料)	多施設共同、 非盲検、 2パート	局所進行切除不能又は転移性 <i>BRAF</i> V600 変異を有する悪性黒色腫患者	Part 1：158 Part 2：43	有効性、 薬物動態、 安全性

〈本剤単独投与〉

試験の種類 試験番号	試験デザイン	対象	例数	目的
海外第Ⅰ相 ARRAY-818-102 (評価資料)	単施設、非盲検、無作為化、 単回投与、2-way クロスオーバー	健康成人	40	薬物動態、 食事の影響、 安全性、 忍容性
海外第Ⅰ相 CLGX818A2101 (評価資料)	単施設、非盲検、 単回投与	健康成人男性	4	マズバランス、 薬物動態、 安全性、 忍容性
国際共同第Ⅰ相 CLGX818X2101 (評価資料)	多施設共同、非盲検、 用量漸増、用量拡大	局所進行又は転移性 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者（用量漸増及び用量拡大） 又は治療不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者（用量拡大のみ）	107 用量漸増：54 用量拡大：53 (日本人：4)	MTD/RP2D、 安全性
海外第Ⅰ相 ARRAY-818-101 (評価資料)	多施設共同、非盲検、 単回投与	肝機能障害を有する患者及び 肝機能正常者	13	薬物動態、 安全性

海外第 I 相 ARRAY-162-105 (評価資料)	単施設、非盲検、2 群、並行群間比較、固定順序、2 期又は 3 期クロスオーバー	健康成人	15	薬物動態 (ラベプラゾールとの併用)、 安全性
海外第 I 相 ARRAY-818-105 (評価資料)	単施設、非盲検、2 パート、2 期、固定順序	健康成人	32	薬物動態 (ボサコナゾール及びジルチアゼムとの併用)、 安全性

《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》2020 年 11 月効能追加時

〈ビニメチニブ・セツキシマブ併用投与〉

試験の種類 試験番号	試験デザイン	対象	例数	目的
国際共同第 III 相 ARRAY-818-302 (評価資料)	多施設共同、非盲検、非対照 (SLI のみ)、無作為化 (第 III 相のみ)、群間比較 (第 III 相のみ)、実薬対照 (第 III 相のみ)	<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	SLI : 37 (日本人 : 7) 第 III 相 : 665 (日本人 : 20)	有効性、 薬物動態、 安全性

〈ビニメチニブ併用投与〉

試験の種類 試験番号	試験デザイン	対象	例数	目的
海外第 I b 相 / II 相 CMEK162X2110 (評価資料)	多施設共同、非盲検、用量漸増、非対照	[第 I b 相] <i>BRAF</i> V600 変異を有する進行固形がん患者 [第 II 相] (1) <i>BRAF</i> V600 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 (2) <i>BRAF</i> V600 変異を有する悪性黒色腫患者 (<i>BRAF</i> 阻害剤既治療) (3) <i>BRAF</i> V600 変異を有する悪性黒色腫患者 (<i>BRAF</i> 阻害剤未治療)	126 第 I b 相 : 47 第 II 相 : 79 (1) 群 : 11 (2) 群 : 26 (3) 群 : 42	有効性、 薬物動態、 安全性、 忍容性

〈セツキシマブ併用投与〉

試験の種類 試験番号	試験デザイン	対象	例数	目的
国際共同第 I b 相 / II 相 CLGX818X2103 (評価資料)	多施設共同、非盲検、用量漸増 (第 I b 相のみ)、無作為化 (第 II 相のみ)、非対照 (第 I b 相のみ)、実薬対照 (第 II 相のみ)	<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・直腸癌患者	156 第 I b 相 : 54 第 II 相 : 102 (日本人 : 6)	有効性、 安全性、 忍容性

〈本剤単独投与〉

試験の種類 試験番号	試験デザイン	対象	例数	目的
国際共同第 I 相 CLGX818X2101 (参考資料)	多施設共同、非盲検、用量漸増、用量拡大、非対照	局所進行又は転移性 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者 (用量漸増及び用量拡大) 又は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 (用量拡大のみ)	107 用量漸増 : 54 用量拡大 : 53 (日本人 : 4)	薬物動態、 安全性、 忍容性

(2) 臨床薬理試験

《共通》

〈本剤単独投与〉

1) 国際共同第 I 相試験 (CLGX818X2101 試験) ^{11, 12)}

〔試験方法〕

用量漸増フェーズでは、BRAF V600変異を有する局所進行又は転移性の悪性黒色腫患者54例を対象に、本剤50～700mgを1日1回又は75～150mgを1日2回経口投与した（各群2～10例）。最大耐用量（MTD）の決定まで又は治験依頼者及び実施医療機関の医師で用量を増量してもそれ以上のベネフィットが得られないと見解が一致するまで、用量漸増を継続し、MTD及び第Ⅱ相試験推奨用量（RP2D）を検討した。

用量拡大フェーズでは、BRAF V600変異を有する局所進行もしくは転移性の悪性黒色腫患者又は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者53例（日本人患者4例を含む）を対象に、本剤の開始用量300mg 1日1回を14日間経口投与した。本剤300mg投与中に治験薬との因果関係が否定できない臨床的に重大なGrade 3又は4の有害事象が認められなかった場合は、15日目に450mg 1日1回に増量することとした。その後、減量が必要となる毒性が発現するまで450mg 1日1回の用量を継続投与した。1サイクルを28日間とした。

〔主要評価項目〕

サイクル1における本剤の用量制限毒性（DLT）発現率は、用量漸増フェーズで14.3%（7/49例）、用量拡大フェーズの悪性黒色腫で33.3%（9/27例）、用量拡大フェーズの治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌で17.6%（3/17例）であった。本剤の主なDLTは、関節痛18.5%、筋肉痛18.5%、疲労11.1%、無力症7.4%、不眠症7.4%、嘔吐5.9%、骨痛5.9%、神経痛4.1%、急性膵炎3.7%及び第7脳神経麻痺3.7%であった。

〔安全性〕

有害事象は全例、副作用は、用量漸増フェーズで54例中52例（96.3%）、用量拡大フェーズの悪性黒色腫で35例中34例（97.1%）、用量拡大フェーズの治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌で18例中17例（94.4%）に認められた。主な有害事象（30%以上）は、用量漸増フェーズで、手掌・足底発赤知覚不全症候群28例（51.9%）、過角化27例（50.0%）、関節痛及び悪心各24例（44.4%）、そう痒症22例（40.7%）、毛孔性角化症21例（38.9%）、脱毛症20例（37.0%）、食欲減退及び疲労各19例（35.2%）、無力症18例（33.3%）、皮膚乾燥及び頭痛各17例（31.5%）であった。

重篤な有害事象は、用量漸増フェーズで31例（57.4%）、用量拡大フェーズの悪性黒色腫で18例（51.4%）、用量拡大フェーズの治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌で8例（44.4%）に認められ、用量漸増フェーズにおける主なもの（5%以上）は、全身健康状態低下5例（9.3%）、錯乱状態及び頭痛各3例（5.6%）であった。このうち、錯乱状態の2例（3.7%）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。投与中止に至った有害事象は、用量漸増フェーズで5例（9.3%）、用量拡大フェーズの悪性黒色腫で8例（22.9%）、用量拡大フェーズの治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌で3例（16.7%）に認められ、用量拡大フェーズにおける主なものは、関節痛[悪性黒色腫で2例（5.7%）、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌で1例（5.6%）]であった。17例が死亡（疾患進行：16例、全身健康状態低下：1例）し、全身健康状態低下の1例は治験薬との因果関係が否定できないと評価されたが、原疾患から生じた疾患進行の影響も妥当な理由と考えられた。

用量漸増フェーズにおいて、本剤のMTDを450mg 1日1回としたが、用量拡大フェーズにおいて、MTD/450mg投与に登録した最初の34例の安全性及び忍容性を評価した結果、10例^{※1}がサイクル1の間にDLTを発現したと判断され、うち7例は300mgへの減量が必要であった。DLT、Grade 3の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度が高かったこと、有害事象のため減量が必要であったことなど、全般的な安全性プロファイルが良好でなかったため、用量拡大フェーズで本剤のRP2Dを300mg 1日1回と結論付けた。

※1：10例中1例は、後に本剤との因果関係が否定されたため、最終的なDLT発現患者数は9例であった。

小野薬品工業：海外第 I 相 (CLGX818X2101) 試験成績 (社内資料) 承認時評価資料
Delord JP, et al. Clin Cancer Res. 2017; 23: 5339-5348.

注) 本剤の〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 450mg 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。」である。
 また、本剤の〈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〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

《共通》

〈ビニメチニブ併用投与〉

1) 海外第 I b / II 相試験 (CMEK162X2110 試験) ^{13, 14)}

目的	<p>[第 I b 相] <i>BRAF</i> V600 変異を有する進行固形がん患者を対象に、本剤及びビニメチニブの併用療法を実施したときの最大耐用量 (MTD) 及び第 II 相試験推奨用量 (RP2D) を検討する。</p> <p>[第 II 相] <i>BRAF</i> V600 変異を有する進行固形がん患者を対象に、本剤及びビニメチニブの併用療法を実施したときの有効性及び安全性を検討する。</p>
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増、非対照試験
対象	<p>[第 I b 相] <i>BRAF</i> V600 変異を有する局所進行又は転移性の悪性黒色腫、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌又は他の固形がん患者 47 例</p> <p>[第 II 相] <i>BRAF</i> V600 変異を有する以下の患者 79 例</p> <p>第 1 群：有効な標準治療薬他にない治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 11 例</p> <p>第 2 群：選択的 <i>BRAF</i> 阻害剤治療歴のある局所進行又は転移性の悪性黒色腫患者 26 例</p> <p>第 3 群：選択的 <i>BRAF</i> 阻害剤治療歴のない局所進行又は転移性の悪性黒色腫患者 42 例</p>
主な登録基準	<p>[第 I b 相]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・局所進行又は転移性悪性黒色腫 (AJCC の分類に基づくステージ III B~IV) と組織学的に確定診断された患者 ・進行期の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌と確定診断された患者 ・治験依頼者との合意に基づくその他の固形がんの患者で、前治療の抗腫瘍治療後に進行した腫瘍又はほかに有効な標準治療のない腫瘍を有する患者 <p>[第 II 相]</p> <p>第 1 群：ほかに有効な標準治療のない進行期の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌と確定診断された患者</p> <p>第 2 群：前治療の選択的 <i>BRAF</i> 阻害剤投与後に進行した局所進行又は転移性悪性黒色腫 (AJCC 分類に基づくステージ III B~IV) と組織学的に確定診断された患者</p> <p>第 3 群：選択的 <i>BRAF</i> 阻害剤未治療の局所進行又は転移性悪性黒色腫 (AJCC 分類に基づくステージ III B~IV) と組織学的に確定診断された患者 等</p>

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・過去に RAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用投与後に PD（進行）が認められた患者（第 I b 相試験のみ） ・症候性又は未治療の軟膜疾患を有する患者 ・網膜疾患 [中心性漿液性網膜症（CSR）、網膜静脈閉塞症（RVO）など] 又はベースライン時に眼科学的検査によって CSR/RVO の危険因子を有すると判断された既往歴又は所見を有する患者 ・悪性腫瘍歴又は所見を有する患者 <p>※対象外：適切な治療を受けた基底細胞がん又は皮膚扁平上皮がん、治癒的治療を実施し、試験登録前 3 年以上再発の所見が認められない子宮頸上皮内がん、又は治癒的治療を実施し、試験登録前 3 年以上再発の所見が認められないその他の固形がん</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒト免疫不全ウイルスに感染している患者 ・強力な CYP3A4 の阻害剤を使用している患者 等
<p>試験方法</p>	<p>[第 I b 相] 本剤 50～800mg を 1 日 1 回とビニメチニブ 45mg を 1 日 2 回、経口で併用投与した（50mg：6 例、100mg：5 例、200mg：4 例、400mg：5 例、450mg：13 例、600mg：8 例、800mg：6 例）。MTD の決定まで又は治験依頼者及び実施医療機関の医師で用量を増量してもそれ以上のベネフィットが得られないと見解が一致するまで、MTD 及び RP2D を検討した。</p> <p>[第 II 相] 本剤 450 又は 600mg を 1 日 1 回とビニメチニブ 45mg を 1 日 2 回、経口で併用投与した。主要評価は RECIST ガイドライン 1.1 版により、第 1 サイクル終了時、第 2 サイクル終了時、その後治験薬投与期間中 8 週間（2 サイクル）毎に進行（PD）が認められるまで行った。PD、許容できない毒性の発現又は同意の撤回のいずれかが生じるまで 4 週間サイクルで継続投与した。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>[第 I b 相] 用量制限毒性（DLT）の発現頻度 [第 II 相] 第 1 群の病勢コントロール率（DCR）、第 2 群及び第 3 群の奏効率（ORR）</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>[第 I b 相] ORR 等 [第 II 相] PFS、TTR、DOR、OS 等</p>
<p>結果</p>	<p>[第 I b 相] 【主要評価項目】 DLTは、本剤800mg＋ビニメチニブ45mg群の1例にのみ認められ、治験薬との因果関係が否定できないGrade 3の関節炎が発現した。</p> <p>【副次評価項目】 ・ ORR 確定ORRは、本剤450mg＋ビニメチニブ45mg群で53.8%（7/13例）、本剤600mg＋ビニメチニブ45mg群で25.0%（2/8例）であった。</p> <p>【安全性】 有害事象は、全投与群 47 例中 47 例（100%）、副作用は 47 例中 44 例（93.6%）に認められた。主な有害事象（40%以上）は、悪心 26 例（55.3%）、下痢 25 例（53.2%）、疲労 21 例（44.7%）及び便秘 19 例（40.4%）であった。重篤な有害事象は 19 例（40.4%）に認められ、主なもの（2 例以上）は、癌疼痛 3 例（6.4%）、腹痛、悪心、嘔吐、発熱、浮動性めまい、痙攣発作及び急性腎不全各 2 例（4.3%）であった。投与中止に至った有害事象は 4 例（8.5%）に認められ、主なもの（2 例</p>

以上)は、ALT増加及びAST増加各2例(4.3%)であった。7例が死亡(疾患進行)したが、治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡は認められなかった。

[第II相]

[主要評価項目]

・DCR [第1群]、ORR [第2群及び第3群]

DCR、ORR

	第1群 (治癒切除不能な 進行・再発の結 腸・直腸癌患者)	第2群 (BRAF阻害剤治 療歴のある転移性 悪性黒色腫患者)	第3群 (BRAF阻害剤治 療歴のない転移性 悪性黒色腫患者)
解析対象例数	11	26	42
DCR (%)	63.6	73.1	95.2
[95%信頼区間]	[30.8~89.1]	[52.2~88.4]	[83.8~99.4]
確定ORR (%)	18.2	42.3	66.7
[95%信頼区間]	[2.3~51.8]	[23.4~63.1]	[50.5~80.4]

結果

[安全性]

有害事象は、全投与群79例中79例(100%)、副作用は79例中77例(97.5%)に認められた。主な有害事象は、第1群では下痢8例(72.7%)及び嘔吐6例(54.5%)、第2群では下痢14例(53.8%)及び嘔吐9例(34.6%)、第3群では悪心20例(47.6%)及び嘔吐14例(33.3%)であった。重篤な有害事象は、第1群では4例(36.4%)、第2群では12例(46.2%)、第3群では15例(35.7%)に認められた。主なもの(2例以上)は、全投与群79例中、嘔吐6例(7.6%)、悪心及び発熱各5例(6.3%)、高クレアチニン血症4例(5.1%)、低ナトリウム血症3例(3.8%)、貧血、下痢、腸閉塞及び頭痛各2例(2.5%)であった。投与中止に至った有害事象は全投与群79例中7例(8.9%)に認められ、急性腎不全、ALT増加、AST増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、高クレアチニン血症、心筋梗塞、四肢痛及び末梢性ニューロパチー各1例(1.3%)が発現した。8例が死亡(疾患進行:6例、心筋梗塞:1例、原因不明:1例)したが、治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡は認められなかった。

以上のことから、本剤及びビニメチニブの併用療法のRP2Dは、本剤450mg 1日1回+ビニメチニブ45mg 1日2回と結論付けられた。また、本試験における本剤450mg 1日1回+ビニメチニブ45mg 1日2回の併用療法の結果は第III相試験でのさらなる検討を支持するものであった。

小野薬品工業：海外第Ib相/第II相(CMEK162X2110)試験成績(社内資料)承認時評価資料
J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 9007)

注)本剤の承認を受けた効能又は効果は、〈BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉及び〈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〉である。

本剤の〈BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mg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。」である。

また、本剤の〈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〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

《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》

〈セツキシマブ併用投与〉

2) 海外第 I b / II 相試験 (CLGX818X2103 試験)¹⁵⁾

<p>目的</p>	<p>[第 I b 相] <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・直腸癌患者を対象に、本剤及びセツキシマブ±<i>alpelisib</i>^{※1} の併用療法を実施したときの最大耐用量 (MTD) 及び第 II 相試験推奨用量 (RP2D) を検討する。 [第 II 相] <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・直腸癌患者を対象に、本剤及びセツキシマブ±<i>alpelisib</i>^{※1} の併用療法を実施したときの有効性及び安全性を検討する。 ※1: 国内未承認</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同、非盲検、用量漸増 (第 I b 相)、無作為化 (第 II 相)、非対照 (第 I b 相)、実薬対照 (第 II 相) 試験</p>
<p>対象</p>	<p><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・直腸癌患者 156 例 [第 I b 相: 54 例、第 II 相: 102 例 (日本人患者 6 例を含む)]</p>
<p>主な登録基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌であることが組織学的又は細胞学的に確定診断された患者 ・ <i>KRAS</i> 野生型及び <i>BRAF</i> V600 変異、又はその他の <i>BRAF</i> V600 変異が確認された患者。その他の <i>BRAF</i> 変異が確認された患者については、治験依頼者との協議後に第 I b 相に参加可能とする。 ・ ベースライン時に生検を受け腫瘍組織を提供できる患者 (第 II 相のみ) ・ 余命 3 カ月以上の患者 等
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ セツキシマブ、パニツムマブ又はその他の <i>EGFR</i> 阻害薬による前治療歴のある患者 (第 II 相のみ) ・ <i>RAF</i> 阻害薬、<i>PI3K</i> 阻害薬又は <i>MEK</i> 阻害薬による前治療歴のある患者 (第 II 相のみ) ・ 症候性又は未治療の軟髄膜疾患を有する患者 ・ 悪性腫瘍の既往又は合併を有する患者。ただし、適切に治療された皮膚基底細胞がん若しくは皮膚扁平上皮がんの患者、又は根治的治療が行われ、かつ、治験登録前 3 年間以上再発が認められていない子宮頸部上皮内がんの患者、又は根治的治療が行われ、かつ、治験登録前 3 年間以上再発が認められていないその他の固形がんの患者を除く。 ・ 治験薬投与開始前 6 カ月以内に血栓塞栓性又は脳血管性の事象を呈した患者。これらの事象には一過性脳虚血発作、脳血管障害、深部静脈血栓症及び肺塞栓症を含む。 ・ 治験薬投与開始前 2 週間以内に大手術を受けた患者又は過去の手術から完全に回復していない患者 ・ ヒト免疫不全ウイルスに感染している患者 等
<p>試験方法</p>	<p>[第 I b 相] ・ 本剤+セツキシマブ群 (2 剤併用群) 26 例 本剤 100~450mg を 1 日 1 回経口で、セツキシマブを週に 1 回 (Day1 : 400mg/m²、Day8、15、22 : 250mg/m²) 静脈内で、併用投与 ・ 本剤+セツキシマブ+<i>alpelisib</i>^{※1} 群 (3 剤併用群) 28 例 本剤 200 又は 300mg を 1 日 1 回と <i>alpelisib</i>^{※1} 100~300mg を 1 日 1 回、経口で、セツキシマブを週に 1 回 (Day1 : 400mg/m²、Day8、15、22 : 250mg/m²) 静脈内で、併用投与</p>

試験方法	<p>[第Ⅱ相]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤＋セツキシマブ群（2剤併用群）50例（日本人患者6例を含む） 本剤 200mg を1日1回経口で、セツキシマブを週に1回（Day1：400mg/m²、Day8、15、22：250mg/m²）静脈内で、併用投与 ・本剤＋セツキシマブ＋alpelisib^{※1}群（3剤併用群）52例 本剤 200mg を1日1回と alpelisib^{※1} 300mg を1日1回、経口で、セツキシマブを週に1回（Day1：400mg/m²、Day8、15、22：250mg/m²）静脈内で、併用投与 <p>第Ⅰb相ではMTD又はRP2Dの決定まで用量漸増を継続し、本試験は、進行（PD）、許容できない毒性の発現、死亡、実施医療機関の医師の判断又は同意の撤回のいずれかが生じるまで継続投与可能とした。 ※1：国内未承認</p>								
主要評価項目	<p>[第Ⅰb相] 用量制限毒性（DLT）の発現頻度 [第Ⅱ相] PFS</p>								
副次評価項目	<p>[第Ⅰb相] PFS、OS、最良総合効果、DOR、TTR 等 [第Ⅱ相] OS、最良総合効果、DOR、TTR 等</p>								
結果	<p>用法及び用量の設定根拠である2剤併用群の結果を以下に示す。</p> <p>[第Ⅰb相] 〔主要評価項目〕</p> <p>DLTは、2剤併用群で、用量設定対象集団24例中3例（12.5%）に認められ、本剤200mg＋セツキシマブ群で関節痛1例、本剤400mg＋セツキシマブ群で嘔吐1例、本剤450mg＋セツキシマブ群で心電図QT延長1例が発現した。</p> <p>〔安全性〕</p> <p>有害事象は、2剤併用群26例中26例（100%）、副作用は26例中21例（80.8%）に認められた。主な有害事象（30%以上）は、疲労14例（53.8%）、嘔吐12例（46.2%）、呼吸困難9例（34.6%）、腹痛、背部痛、便秘、頭痛、注入に伴う反応及び悪心各8例（30.8%）であった。重篤な有害事象は19例（73.1%）に認められ、主なもの（5%以上）は、腹痛5例（19.2%）、肺炎3例（11.5%）、血中ビリルビン増加、血便排泄、イレウス、疼痛及び腫瘍疼痛各2例（7.7%）であった。投与中止に至った有害事象は4例（15.4%）に認められ、血中ビリルビン増加、心停止、悪性黒色腫並びに食欲減退及び悪心各1例（3.8%）が発現した。5例が死亡（疾患進行：4例、心停止：1例）した。</p> <p>[第Ⅱ相] 〔主要評価項目〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・PFS（実施医療機関の医師判定） <p style="text-align: center;">PFS（実施医療機関の医師判定）</p> <table border="1" data-bbox="450 1615 1348 1742"> <thead> <tr> <th></th> <th>2剤併用群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>解析対象例数</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>イベント発生例数（%）</td> <td>42（84.0）</td> </tr> <tr> <td>PFS中央値〔95%信頼区間〕</td> <td>4.2ヵ月〔3.0～5.1〕</td> </tr> </tbody> </table>		2剤併用群	解析対象例数	50	イベント発生例数（%）	42（84.0）	PFS中央値〔95%信頼区間〕	4.2ヵ月〔3.0～5.1〕
	2剤併用群								
解析対象例数	50								
イベント発生例数（%）	42（84.0）								
PFS中央値〔95%信頼区間〕	4.2ヵ月〔3.0～5.1〕								

結果	<p>〔安全性〕 有害事象は、2剤併用群50例中50例（100%）、副作用は50例中48例（96.0%）に認められた。主な有害事象（30%以上）は、下痢及び悪心各17例（60.7%）、嘔吐14例（50.0%）、疲労12例（42.9%）、高血糖及び体重減少各11例（39.3%）、腹痛、皮膚乾燥及び発疹各9例（32.1%）であった。重篤な有害事象は25例（50.0%）に認められ、主なもの（5%以上）は、腹痛及び注入に伴う反応各5例（10.0%）、発熱3例（6.0%）であった。投与中止に至った有害事象は5例（10.0%）に認められ、悪寒、息詰まり感、紅斑及び潮紅、リパーゼ増加、関節痛、イレウス並びに好中球数減少各1例（2.0%）が発現した。7例が死亡（疾患進行：6例、突然の心停止：1例）した。 以上のことから、本剤450mgまでの用量でMTDには達しなかったが、DLTの発現率、その他の安全性データ及び薬物動態データ等を考慮し、本剤及びセツキシマブの併用療法のRP2Dは本剤400mg 1日1回＋セツキシマブと結論付けられた。 ※1：国内未承認</p>
----	--

小野薬品工業：BRAF 遺伝子変異を有する mCRC 患者を対象とした国際共同第 Ib/II 相試験（CLGX818X2103 試験）（社内資料）承認時評価資料

注）本剤の〈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〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

《BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫》

〈ビニメチニブ併用投与〉

①国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験、Part 1）⁹⁾

目的	<p>BRAF V600E/K 変異^{※1} 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に、ベムラフェニブと比較して、本剤及びビニメチニブの併用投与が PFS を延長するかを検証し、安全性について検討する。 ※1：中央判定にて検査された。</p>
試験デザイン	2 パート、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
対象	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 577 例（日本人患者 11 例を含む）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・局所進行切除不能又は転移性の皮膚悪性黒色腫もしくは原発不明の悪性黒色腫（AJCC ステージⅢB、ⅢC 及びⅣ）と組織学的に確定診断された患者 ・中央判定により、登録前の腫瘍組織に BRAF V600E 又は V600K 変異を有することが確認された患者 ・未治療の患者又は局所進行切除不能もしくは転移性の悪性黒色腫に対する一次治療としての免疫療法実施後に疾患が進行した患者 ・ ECOG Performance status が 0 又は 1 の患者 ・骨髄、臓器機能及び臨床検査値が以下の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ・好中球数：1.5×10⁹/L 以上 ・輸血なしのヘモグロビン：9.0g/dL 以上 ・輸血なしの血小板数：100×10⁹/L 以上 ・AST 及び ALT：基準値上限の 2.5 倍以下 （肝転移患者は基準値上限の 5 倍以下） ・総ビリルビン：基準値上限の 2 倍以下 ・クレアチニン：1.5mg/dL 以下、 又はクレアチニンクリアランス計算値（Cockcroft-Gault 式）：50mL/min 以上

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 心機能が以下の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> 左室駆出率 (LVEF) : 50%以上 [マルチゲートスキャン又は心エコーによる測定] ベースラインの心拍数で補正した QT 間隔の 3 回測定平均値 : 480ms 以下 投与開始前 72 時間以内の血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査で陰性の患者 (妊娠する可能性のある女性患者のみ) 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 未治療の中枢神経系病変を有する患者 ブドウ膜悪性黒色腫及び粘膜悪性黒色腫の患者 軟膜・髄膜転移歴のある患者 網膜静脈閉塞症 (RVO) の既往歴又は所見があるもしくは RVO の危険因子を有する患者 (コントロール不良の緑内障又は高眼圧症、過粘稠度症候群又は凝固亢進症候群の既往歴等) 同種骨髄移植又は臓器移植の治療歴を有する患者 BRAF 阻害剤 (ベムラフェニブ、ダブラフェニブ等) 及び/又は MEK 阻害剤 (トラメチニブ等) の治療歴を有する患者 全身化学療法、広範な放射線療法又は免疫療法以外の治験薬、もしくは 2 回以上の免疫療法による治療歴のある局所進行切除不能又は転移性の悪性黒色腫の患者 治験薬投与開始前 3 週間以内に大手術又は放射線療法を受けた患者又はその処置の副作用から回復していない患者 チトクローム P450 (CYP) 3A4 の強力な阻害剤であることが知られている非局所的薬剤を使用している患者 等
試験方法	<p>患者を 1 : 1 : 1 の割合で 3 投与群に無作為化した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤+ビメチニブ群 (COMBO 450 群) 192 例 本剤 450mg を 1 日 1 回とビメチニブ 45mg を 1 日 2 回、経口で併用投与 ベムラフェニブ群 191 例 ベムラフェニブ 960mg を 1 日 2 回、経口で単独投与 本剤単独群 194 例 本剤 300mg を 1 日 1 回、経口で単独投与 <p>無作為化層別因子は AJCC 腫瘍ステージ (III B + III C + IV M1a + IV M1b vs. IV M1c)、ECOG Performance status (0 vs. 1)、一次治療としての免疫療法の治療歴 (有 vs. 無) とした。</p>
主要評価項目	盲検下独立評価委員会 (BIRC) 判定による無増悪生存期間 (PFS) [COMBO 450 群 vs. ベムラフェニブ群]
重要な副次評価項目	BIRC 判定による PFS [COMBO 450 群 vs. 本剤単独群]
副次評価項目	全生存期間 (OS) [COMBO 450 群 vs. ベムラフェニブ群] 及び [COMBO 450 群 vs. 本剤単独群]、PFS 及び OS [本剤単独群 vs. ベムラフェニブ群]、投与群毎の奏効率 (ORR)、奏効までの期間 (TTR)、投与群毎の病勢コントロール率 (DCR)、奏効期間 (DOR) 等
解析方法	<p>すべての有効性解析は Full Analysis Set (FAS) を用いて実施した。</p> <p>PFS : 片側 2.5% 累積有意水準で、AJCC 病期分類及び ECOG PS を層別因子とした層別 log-rank 検定により解析した。</p> <p>OS : AJCC 病期分類及び ECOG PS を層別因子とする層別 Cox 回帰モデルを用いて OS のハザード比を Wald 型の 95% 信頼区間 (CI) とともに推定した。</p> <p>ORR、TTR、DCR、DOR : BIRC 判定及び治験医師判定で評価し、主な解析には BIRC 判定を用いた。</p> <p>最良総合効果は、RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき評価した。</p>

結果

【患者背景】

		COMBO 450群 (192例)	ベムラフェニブ群 (191例)	本剤単独群 (194例)
年齢、歳	平均値 (標準偏差)	56.2 (13.62)	55.2 (14.18)	54.6 (12.63)
	中央値	57.0	56.0	54.0
	最小値、最大値	20, 89	21, 82	23, 88
年齢区分	<65歳	132 (68.8)	140 (73.3)	154 (79.4)
	≥65歳	60 (31.3)	51 (26.7)	40 (20.6)
性別	女性	77 (40.1)	80 (41.9)	86 (44.3)
	男性	115 (59.9)	111 (58.1)	108 (55.7)
人種	白人	181 (94.3)	166 (86.9)	174 (89.7)
	アジア人	5 (2.6)	8 (4.2)	6 (3.1)
	アメリカ先住民	0	2 (1.0)	2 (1.0)
	その他	3 (1.6)	2 (1.0)	2 (1.0)
	不明	2 (1.0)	12 (6.3)	9 (4.6)
	データ欠測	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
PS(ECOG)	0	136 (70.8)	140 (73.3)	140 (72.2)
	1	56 (29.2)	51 (26.7)	54 (27.8)
原発巣	皮膚	191 (99.5)	190 (99.5)	192 (99.0)
	不明	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
登録時の 病期分類	ⅢB	0	1 (0.5)	2 (1.0)
	ⅢC	9 (4.7)	10 (5.2)	4 (2.1)
	ⅣM1a	26 (13.5)	24 (12.6)	29 (14.9)
	ⅣM1b	34 (17.7)	31 (16.2)	39 (20.1)
	ⅣM1c	123 (64.0)	125 (65.4)	120 (61.9)
	LDH高値	50 (26.0)	36 (18.8)	50 (25.8)
	LDH正常値	73 (38.0)	89 (46.6)	70 (36.1)

特に記載のない限り、例数 (%) を示す。

【主要評価項目、重要な副次評価項目】

・PFS (BIRC判定) 主要解析結果

PFS (中央値 [95%CI]) は、COMBO 450群で14.9ヵ月 [11.0~18.5]、ベムラフェニブ群で7.3ヵ月 [5.6~8.2] であり、COMBO 450群はベムラフェニブ群に対し統計学的に有意に延長することが検証された (層別ハザード比0.54 [95%CI: 0.41~0.71] ※1、 $p < 0.0001$ [層別log-rank検定]、2016年5月19日データカットオフ)。

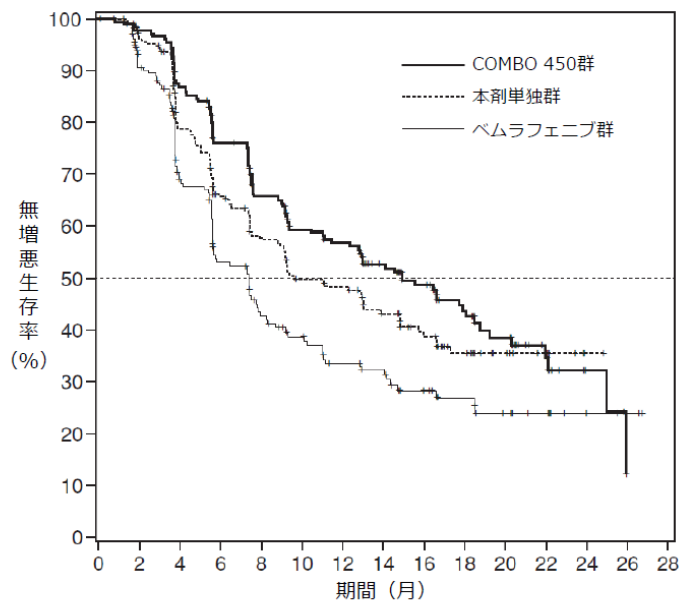
PFS (BIRC判定)

	COMBO 450群	ベムラフェニブ群	本剤単独群
解析対象例数	192	191	194
イベント発生例数 (%)	98 (51.0)	106 (55.5)	96 (49.5)
PFS中央値 [95%CI]	14.9ヵ月 [11.0~18.5]	7.3ヵ月 [5.6~8.2]	9.6ヵ月 [7.5~14.8]
層別ハザード比 [95%CI] 層別log-rank検定	—	(主要評価項目) 0.54 [0.41~0.71] ※1 $p < 0.0001$ ※2	(重要な副次評価項目) 0.75 [0.56~1.00] ※1 $p = 0.0256$ ※2

※1: 層別Cox回帰モデル

※2: 片側2.5%有意水準

PFS (BIRC判定) のKaplan-Meier曲線



at risk数

COMBO 450群	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
本剤単独群	194	162	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0
ベムラフェニブ群	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

〔副次評価項目〕

- ・ ORR、DCR、TTR、DOR

結果

ORR、DCR、TTR、DOR (BIRC判定)

	COMBO 450群	ベムラフェニブ群	本剤単独群
解析対象例数	192	191	194
確定ORR (%)	63.0	40.3	50.5
[95%CI]	[55.8~69.9]	[33.3~47.6]	[43.3~57.8]
DCR (%)	92.2	81.7	84.0
[95%CI]	[87.4~95.6]	[75.4~86.9]	[78.1~88.9]
TTR中央値	1.9ヵ月	2.1ヵ月	2.0ヵ月
[95%CI]	[1.9~1.9]	[1.9~3.7]	[1.9~3.6]
確定DOR中央値	16.6ヵ月	12.3ヵ月	14.9ヵ月
[95%CI]	[12.2~20.4]	[6.9~16.9]	[11.1~NE]

〔安全性〕

臨床検査値の異常を含む副作用は、COMBO 450群で、安全性評価対象192例中169例 (88.0%)、ベムラフェニブ群で、安全性評価対象186例中180例 (96.8%)、本剤単独群で、安全性評価対象192例中191例 (99.5%) に認められた。

主な副作用 (20%以上) は、COMBO 450群では、悪心59例 (30.7%)、下痢52例 (27.1%)、疲労48例 (25.0%) 及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加41例 (21.4%) であった。ベムラフェニブ群では、関節痛74例 (39.8%)、脱毛症64例 (34.4%)、発疹51例 (27.4%)、悪心49例 (26.3%)、疲労及び過角化各46例 (24.7%)、光線過敏性反応45例 (24.2%)、下痢44例 (23.7%)、毛孔性角化症40例 (21.5%) 及び皮膚乾燥38例 (20.4%) であった。本剤単独群では、脱毛症97例 (50.5%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群95例 (49.5%)、関節痛71例 (37.0%)、過角化65例 (33.9%)、悪心56例 (29.2%)、皮膚乾燥52例 (27.1%)、筋肉痛50例 (26.0%)、疲労47例 (24.5%) 及び掌蹠角皮症46例 (24.0%) であった。

結果	<p>重篤な副作用は、COMBO 450群で21例（10.9%）、ベムラフェニブ群で25例（13.4%）、本剤単独群で33例（17.2%）に認められ、主なもの（1.0%以上）は、COMBO 450群では、腹痛、貧血及び浮動性めまい各2例（1.0%）、ベムラフェニブ群では、関節痛3例（1.6%）、全身健康状態低下、発疹及び扁平上皮癌各2例（1.1%）、本剤単独群では、悪心、発熱、嘔吐及び顔面麻痺各3例（1.6%）、背部痛、脱水、顔面不全麻痺、高血糖、悪性黒色腫、筋肉痛及び疼痛各2例（1.0%）であった。</p> <p>投与中止に至った副作用は、COMBO 450群で12例（6.3%）、ベムラフェニブ群で26例（14.0%）、本剤単独群で19例（9.9%）に認められ、主なもの（1.0%以上）は、COMBO 450群では、ALT増加及びAST増加各4例（2.1%）、γ-GTP増加2例（1.0%）、ベムラフェニブ群では、γ-GTP増加、関節痛及び光線過敏性反応各3例（1.6%）、悪心、肝毒性、ALT増加、AST増加及び発疹各2例（1.1%）、本剤単独群では、手掌・足底発赤知覚不全症候群5例（2.6%）、嘔吐3例（1.6%）、下痢、過敏症、駆出率減少及び顔面麻痺各2例（1.0%）であった。</p> <p>死亡に至った副作用は、COMBO 450群で死亡及び自殺既遂が各1例認められた。</p>
----	--

小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（CMEK162B2301）試験成績（社内資料）承認時評価資料
注）本剤の〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫）に対して承認されている用法及び用量は、「ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 450mg 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。」である。

《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》

〈ビニメチニブ・セツキシマブ併用投与〉

②国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302 試験、無作為化第Ⅲ相パート）¹⁰⁾

目的	<p>一次治療又は二次治療後に進行した <i>BRAF</i> V600E 変異^{*1} を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、奏効率（ORR）及び全生存期間（OS）について、本剤＋ビニメチニブ＋セツキシマブの併用投与が、イリノテカン＋セツキシマブ又は FOLFIRI [5-フルオロウラシル（5-FU）＋フォリン酸（FA）^{*2}＋イリノテカン]＋セツキシマブに対して優越性を示すかを検証する。また、安全性について検討する。</p> <p>※1：中央判定にて検査された。</p> <p>※2：国内の患者に対しては、本邦で承認されている成分であるレボホリナートを投与した。</p>
試験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、群間比較、実薬対照試験
対象	一次治療又は二次治療後に進行した <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）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌であることが組織学的又は細胞学的に確定診断された患者 ・ スクリーニング前のいずれかの時点で、実施医療機関又は中央検査機関のアッセイにより、腫瘍組織に <i>BRAF</i> V600E 変異を有することが確定された患者 ・ 過去に一次治療又は二次治療後に進行した患者 ・ 腫瘍の RAS ステータスに関する現地の承認表示ラベルに従い、セツキシマブの投与に適格な患者 ・ ECOG Performance status が 0 又は 1 の患者 ・ 骨髄、臓器機能及び臨床検査値が以下の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 好中球数：1.5×10⁹/L 以上 ・ ヘモグロビン：9.0g/dL 以上 ・ 血小板数：100×10⁹/L 以上

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST 及び ALT : 基準値上限の 2.5 倍以下 (肝転移患者は基準値上限の 5 倍以下) ・ 総ビリルビン : 基準値上限の 1.5 倍以下かつ 2mg/dL 未満 ・ クレアチニン : 基準値上限の 1.5 倍以下、又はクレアチニンクリアランス算出値 (Cockcroft-Gault 計算式) もしくは測定値 : 50mL/min 以上 等
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ RAF 阻害剤、MEK 阻害剤、セツキシマブ、パニツムマブ又はその他の EGFR 阻害剤による治療歴を有する患者 ・ 2 週間ごとのイリノテカン 180mg/m² を忍容できないことを示唆するイリノテカンの過敏症又は毒性が発現した患者 ・ 症候性の脳転移を有する患者 ・ 治験登録前 5 年以内に他の悪性腫瘍の既往又は合併を有する患者。ただし、治癒した基底細胞皮膚癌もしくは扁平上皮細胞皮膚癌、表在性膀胱癌、前立腺上皮内腫瘍、子宮頸部上皮内癌、又はその他の非侵襲的もしくは緩慢性の悪性腫瘍 (治験依頼者の承認不要) は除く 等
試験方法	<p>患者を 1 : 1 : 1 の割合で 3 投与群に無作為化した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤 + ビニメチニブ + セツキシマブ群 (3 剤併用群) 224 例 本剤 300mg を 1 日 1 回とビニメチニブ 45mg を 1 日 2 回、経口で、セツキシマブを週に 1 回 (Day1 : 400mg/m²、Day8、15、22 : 250mg/m²) 静脈内で、併用投与 ・ 本剤 + セツキシマブ群 (2 剤併用群) 220 例 本剤 300mg を 1 日 1 回経口で、セツキシマブを週に 1 回 (Day1 : 400mg/m²、Day8、15、22 : 250mg/m²) 静脈内で、併用投与 ・ 対照群 (a 又は b レジメンで投与) 221 例 a : イリノテカンを 2 週に 1 回 (Day1、15 : 180mg/m²)、セツキシマブを週に 1 回 (Day1 : 400mg/m²、Day8、15、22 : 250mg/m²)、併用投与 b : イリノテカンを 2 週に 1 回 (Day1、15 : 180mg/m²)、FA を 2 週に 1 回 (Day1、15 : 400mg/m²)、5-FU を 2 週に 1 回 (Day1、15 : 400mg/m²) をボラス投与し、その後 46~48 時間かけて 2400mg/m² 投与)、セツキシマブを週に 1 回 (Day1 : 400mg/m²、Day8、15、22 : 250mg/m²)、併用投与 <p>無作為化層別因子は ECOG Performance status (0 vs. 1)、イリノテカンの使用歴 [有 vs. 無]、セツキシマブの供給源 [米国承認 vs. 欧州承認] とした。</p>
主要評価項目	全生存期間 (OS) [3 剤併用群 vs. 対照群]、盲検下独立評価委員会 (BICR) 判定による奏効率 (ORR) [3 剤併用群 vs. 対照群]
重要な副次評価項目	OS [2 剤併用群 vs. 対照群]
副次評価項目	BICR 判定による ORR [2 剤併用群 vs. 対照群]、無増悪生存期間 (PFS)、奏効期間 (DOR) 及び奏効までの期間 (TTR) [3 剤併用群 vs. 対照群] 及び [2 剤併用群 vs. 対照群] 等

<p>解析方法</p>	<p>有効性の解析はResponse Efficacy Set (RES ; 最初に無作為化された330例と、330例目の患者と同日に無作為化された追加患者1例で構成)、又はFull Analysis Set (FAS) を用いて実施した。</p> <p>BICR判定によるORR [3剤併用群 vs. 対照群] : 無作為割り付け時の層別因子^{※1}を用いてCochran-Mantel-Haenszel検定により解析した。有意差 (p<0.005) が認められた場合は、事前に規定したfallback法に基づき、OS [3剤併用群 vs. 対照群] を片側2.5%有意水準で層別因子^{※1}を用いて層別log-rank検定により解析した。</p> <p>第一種の過誤率を制御するため、階層検定を用いたゲートキーピング法を実施した。OS [3剤併用群 vs. 対照群] の中間解析時に有意差が認められた場合は、片側2.5%有意水準を用いて以下の順に有意差検定を実施することとした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) OS [2剤併用群 vs. 対照群] 2) BICR判定によるORR [2剤併用群 vs. 対照群] 3) BICR判定によるPFS [3剤併用群 vs. 対照群] 4) BICR判定によるPFS [2剤併用群 vs. 対照群] <p>ORR : 群間比較は無作為割り付け時の層別因子^{※1}を用いてCochran-Mantel-Haenszel検定により解析し、95%信頼区間 (CI) はClopper-Pearson法を用いて推定した。抗腫瘍効果は、RECISTガイドライン1.1版に基づくBICR及び治験責任医師判定で評価した。</p> <p>OS、PFS : 群間比較は無作為割り付け時の層別因子^{※1}を用いて層別log-rank検定により解析した。ハザード比は無作為割り付け時の層別因子^{※1}を用いて層別Cox回帰モデルで推定し、OSの95%CIはWald法を用いて推定した。</p> <p>TTR、DOR : Kaplan-Meier法を用いて推定した。</p> <p>※1 : PS (ECOG) [0、1]、イリノテカンの使用歴 [あり、なし]、セツキシマブの供給源 [米国承認、欧州承認]</p> <p>〈追加解析〉</p> <p>FASの全患者が6ヵ月以上の観察期間を経過した時点における有効性の追加解析を実施した。また、OS [3剤併用群 vs. 2剤併用群] のサブグループ^{※2}解析を実施した。追加解析は事前に想定された解析ではなかったものの、審査の過程で照会事項に対する回答として提出され、承認時に評価されたことからその成績も併記する。</p> <p>※2 : ランダム化時のPS (ECOG)、転移臓器数、ベースライン時のCRP値、原発巣の摘出状態 等</p>
-------------	--

結果

〔患者背景〕		3剤併用群 (224例)	2剤併用群 (220例)	対照群 (221例)
年齢、歳	平均値 (標準偏差)	59.5 (11.65)	60.2 (11.65)	58.4 (12.07)
	中央値	62	61	60
	最小値、最大値	26, 85	30, 91	27, 91
年齢区分	<65歳	141 (62.9)	137 (62.3)	149 (67.4)
	≥65歳、<75歳	67 (29.9)	63 (28.6)	55 (24.9)
	≥75歳	16 (7.1)	20 (9.1)	17 (7.7)
性別	女性	119 (53.1)	105 (47.7)	127 (57.5)
	男性	105 (46.9)	115 (52.3)	94 (42.5)
人種	白人	195 (87.1)	183 (83.2)	172 (77.8)
	アジア人	20 (8.9)	25 (11.4)	39 (17.6)
	黒人/アフリカ系 アメリカ人	2 (0.9)	0	0
	その他 ^{※1}	3 (1.3)	4 (1.8)	3 (1.4)
	秘密保持義務に より非公開	4 (1.8)	8 (3.6)	7 (3.2)
PS(ECOG) ^{※2}	0	116 (51.8)	112 (50.9)	108 (48.9)
	1	108 (48.2)	104 (47.3)	113 (51.1)
	2	0	4 (1.8) ^{※3}	0
原発巣	左側大腸 ^{※4}	79 (35.3)	83 (37.7)	68 (30.8)
	右側大腸	126 (56.3)	110 (50.0)	119 (53.8)
	左側+右側	8 (3.6)	11 (5.0)	22 (10.0)
	不明	11 (4.9)	16 (7.3)	12 (5.4)
登録時の 病期分類	IV期	224 (100.0)	220 (100.0)	221 (100.0)
全身療法による前治療歴あり		224 (100.0)	220 (100.0)	221 (100.0)
進行・再発 例に対する 全身療法の前 治療数	1	146 (65.2)	146 (66.4)	145 (65.6)
	2	77 (34.4)	74 (33.6)	75 (33.9)
	>2	1 (0.4)	0	1 (0.5)
イリノテカン治療歴あり		116 (51.8)	114 (51.8)	117 (52.9)
オキサリプラチン治療歴あり		199 (88.8)	210 (95.5)	201 (91.0)

特に記載のない限り、例数 (%) を示す。

※1: 「その他の人種」には米国やアラスカの先住民等が含まれる。

※2: PS (ECOG) は、無作為割り付け時のIWRS (webレスポンスシステム) ではなく、ベースライン時のCRF (症例報告書) を用いた。

※3: 全4例が無作為割り付け時のIWRSでPS (ECOG) 1であった。

※4: 「左側大腸」には直腸を含む。

〔主要評価項目、重要な副次評価項目〕

・ OS

OS (中央値 [95%CI]) は、3剤併用群で9.0ヵ月 [8.0~11.4]、対照群で5.4ヵ月 [4.8~6.6] であり、3剤併用群は対照群に対し統計学的に有意に延長することが検証された (層別ハザード比0.52 [95%CI : 0.39~0.70] ※1、片側p<0.0001※2 [層別log-rank検定]、2019年2月11日データカットオフ)。

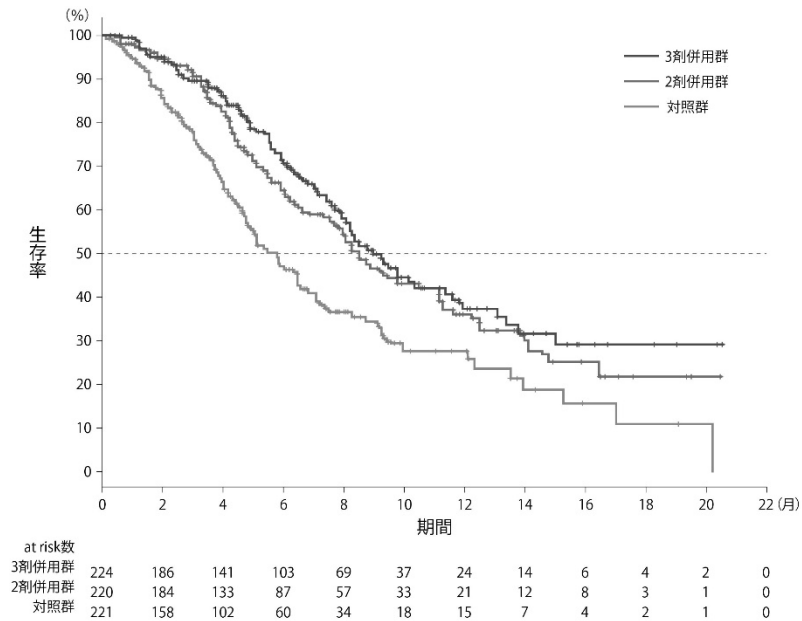
OS

	3剤併用群	2剤併用群	対照群
解析対象例数 (FAS)	224	220	221
イベント発生例数 (%)	90 (40.2)	93 (42.3)	114 (51.6)
OS中央値 [95%CI]	9.0ヵ月 [8.0~11.4]	8.4ヵ月 [7.5~11.0]	5.4ヵ月 [4.8~6.6]
層別ハザード比 [95%CI] 層別log-rank検定	(主要評価項目) 0.52 [0.39~0.70] ※1 片側p<0.0001※2	(重要な副次評価項目) 0.60 [0.45~0.79] ※1 片側p=0.0002※3	—

※1 : 層別Cox回帰モデル、※2 : 片側1.02%有意水準、※3 : 片側0.42%有意水準

結果

OSのKaplan-Meier曲線



追加解析

・OS

〔3剤併用群 vs. 2剤併用群〕（副次評価項目、サブグループ解析）
 部分集団解析による2剤併用群に対する3剤併用群のハザード比〔95%信頼区間〕^{※4}は、ECOG PS 1の集団（3剤併用群109例、2剤併用群107例）で0.71〔0.51～0.99〕、転移臓器数≥3の集団（3剤併用群111例、2剤併用群103例）で0.63〔0.45～0.90〕、CRP値>1mg/dLの集団（3剤併用群95例、2剤併用群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剤併用群91例、2剤併用群97例）で0.55〔0.38～0.79〕であった。一方、ECOG PS 0の集団（3剤併用群115例、2剤併用群113例）で0.99〔0.66～1.47〕、転移臓器数≤2の集団（3剤併用群113例、2剤併用群117例）で1.04〔0.72～1.50〕、CRP値≤1 mg/dLの集団（3剤併用群122例、2剤併用群139例）で1.02〔0.71～1.46〕、原発巣が完全切除の集団（3剤併用群133例、2剤併用群123例）で1.00〔0.71～1.41〕であった（2019年8月15日データカットオフ）。

※4：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

〔主要評価項目、副次評価項目〕

・ORR（BICR判定）

確定ORR（CR+PR、奏効率〔95%CI〕）は、3剤併用群で26.1%〔18.2～35.3〕、対照群で1.9%〔0.2～6.6〕であり、3剤併用群は対照群に対し統計学的に有意に高値となることが検証された（オッズ比19.10〔95%CI：4.41～82.80〕、 $p<0.0001$ ^{※1}〔層別Cochran-Mantel-Haenszel検定〕、2019年2月11日データカットオフ）。

結果

ORR（BICR判定）

	3剤併用群	2剤併用群	対照群
解析対象例数（RES）	111	113	107
確定最良総合効果 ^{※3}	—	—	—
完全奏効（CR） 例数（%）	4（3.6）	6（5.3）	0（0.0）
部分奏効（PR） 例数（%）	25（22.5）	17（15.0）	2（1.9）
安定（SD）例数（%）	41（36.9）	57（50.4）	26（24.3）
進行（PD）例数（%）	11（9.9）	8（7.1）	36（33.6）
非CR/非PD ^{※4} 例数（%）	6（5.4）	4（3.5）	5（4.7）
評価不能 例数（%）	24（21.6）	21（18.6）	38（35.5）
確定ORR（%） 〔95%CI〕	26.1 〔18.2～35.3〕	20.4 〔13.4～29.0〕	1.9 〔0.2～6.6〕
オッズ比 〔95%CI〕	（主要評価項目） 19.10 〔4.41～82.80〕	（副次評価項目） 13.72 〔3.15～59.80〕	—
層別Cochran-Mantel-Haenszel検定	$p<0.0001$ ^{※1}	$p<0.0001$ ^{※2}	—

※1：片側0.5%有意水準

※2：片側2.5%有意水準

※3：CR及びPRは、効果判定基準を満たした4週間以上後に実施した再評価により確定した。

※4：評価不能病変しがなく、非標的病変の最良効果が非CR/非PDで、新規病変が認められない患者。

〔副次評価項目〕

・ PFS、DOR、TTR

PFS、DOR、TTR (BICR判定)

	3剤併用群	2剤併用群	対照群
解析対象例数 (RES)	111	113	107
PFS中央値 ^{※1} [95%CI]	4.3ヵ月 [4.1~5.2]	4.2ヵ月 [3.7~5.4]	1.5ヵ月 [1.5~1.7]
DOR中央値 [95%CI]	4.8ヵ月 [3.0~9.7]	6.1ヵ月 [4.1~8.3]	NE [2.6~NE]
TTR中央値 [95%CI]	1.5ヵ月 [1.4~2.0]	1.5ヵ月 [1.4~1.6]	1.4ヵ月 [1.4~1.5]

※1：FASで実施（3剤併用群：224例、2剤併用群：220例、対照群：221例）。

〔安全性〕

臨床検査値の異常を含む副作用は、3剤併用群で、安全性評価対象222例中208例（93.7%）、2剤併用群で、安全性評価対象216例中191例（88.4%）、対照群で、安全性評価対象193例中176例（91.2%）に認められた。

主な副作用（20%以上）は、3剤併用群では、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%）及び嘔吐57例（25.7%）であった。2剤併用群では、ざ瘡様皮膚炎60例（27.8%）、疲労49例（22.7%）及び悪心44例（20.4%）であった。対照群では、下痢85例（44.0%）、ざ瘡様皮膚炎75例（38.9%）、悪心70例（36.3%）、無力症43例（22.3%）、疲労42例（21.8%）及び口内炎41例（21.2%）であった。

重篤な副作用は、3剤併用群で36例（16.2%）、2剤併用群で20例（9.3%）、対照群で25例（13.0%）に認められ、主なもの（1.0%以上）は、3剤併用群では、下痢8例（3.6%）、悪心6例（2.7%）及び急性腎障害5例（2.3%）、2剤併用群では、悪心及び注入に伴う反応各3例（1.4%）、対照群では、下痢8例（4.1%）、発熱性好中球減少症5例（2.6%）及び嘔吐及び注入に伴う反応各2例（1.0%）であった。

投与中止に至った副作用は、3剤併用群で19例（8.6%）、2剤併用群で9例（4.2%）、対照群で23例（11.9%）に認められ、主なもの（2例以上）は、3剤併用群では、下痢及び悪心各4例（1.8%）、無力症、血中クレアチニン増加、駆出率減少及び疲労各2例（0.9%）、2剤併用群では、注入に伴う反応2例（0.9%）、対照群では、好中球減少症3例（1.6%）、下痢、無力症、注入に伴う反応、好中球数減少及び口内炎各2例（1.0%）であった。

死亡に至った副作用は、3剤併用群で大腸穿孔が1例、対照群でアナフィラキシー反応及び呼吸不全が各1例認められた。

結果

小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ARRAY-818-302）試験成績（社内資料）承認時評価資料

注 1) 本剤の（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）に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

注 2) 本邦におけるイリノテカンの結腸・直腸癌（手術不能又は再発）における用法・用量は以下の通りである。

A 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、100mg/m² を 1 週間間隔で 3～4 回点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

B 法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、150mg/m² を 2 週間間隔で 2～3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

注 3) 本邦におけるレボホリナートの結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強における用法・用量（一部抜粋）は以下の通りである。

通常、成人にはレボホリナートとして 1 回 200mg/m²（体表面積）を 2 時間かけて点滴静脈内注射する。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして 400mg/m²（体表面積）を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして 2400～3000mg/m²（体表面積）を 46 時間かけて持続静脈内注射する。これを 2 週間ごとに繰り返す。

2) **安全性試験**

《*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫》

該当資料なし

《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》

該当資料なし

(5) **患者・病態別試験**

《*BRAF*遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫》

該当資料なし

《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》

該当資料なし

(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

<使用成績調査>

対象	状況
<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（全例調査）	実施中
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・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査	実施中

<製造販売後臨床試験>

対象	状況
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・直腸癌患者を対象とした製造販売後臨床試験	実施中

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

21. 承認条件

<*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。

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（全例調査）（実施中）

試験の目的	<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に対し、本剤及びビニメチニブの2剤併用療法を実施した場合の製造販売後における安全性検討事項（皮膚悪性腫瘍、眼障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群）の発現状況を把握し、安全性及び有効性について検討する。
調査方式	全例を対象とした中央登録方式
目標症例数	150例
調査期間等	実施期間：製造販売承認取得から5年（見込み） 観察期間：12ヵ月間

(7) その他

該当資料なし

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

B-Raf (rapidly accelerated fibrosarcoma) kinase inhibitors、BRAF 阻害剤

一般名：ベムラフェニブ、ダブラフェニブメシル酸塩

注 意：関連ある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

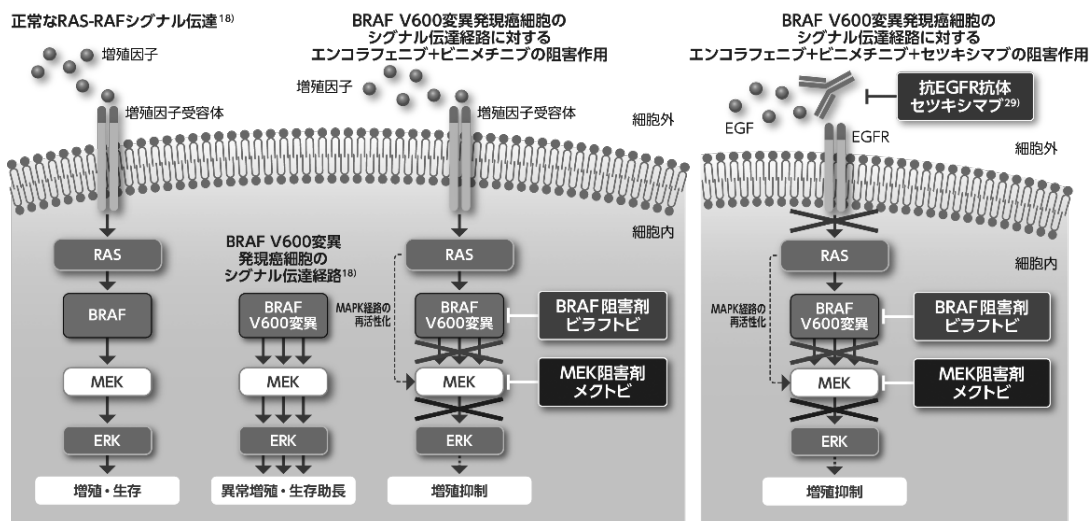
MAPK 経路は、分化、増殖、生存等、様々な細胞機能を制御するシグナル伝達機構である。¹⁶⁾ MAPK 経路のシグナル伝達は、正常細胞では厳密に制御されているが、RAS や RAF 等に遺伝子変異を有するがん細胞では恒常的に活性化されて異常増殖や長期生存を誘発すると考えられている。¹⁷⁻¹⁹⁾ RAF には3種類のサブタイプ (ARAF、BRAF、CRAF) が知られており、このうち BRAF のキナーゼドメイン内に存在する 600 番目のバリン (V600) がグルタミン酸、リジン又はアスパラギン酸に置換 (V600E、V600K 又は V600D) する遺伝子変異は、種々のがんにおいて高頻度に認められる。^{16, 18)} 変異型 BRAF は野生型と比較して極めて高いキナーゼ活性を持ち、RAS の活性化の有無にかかわらず MEK 及び ERK を活性化すると考えられる。^{16, 18, 20)}

エンコラフェニブは、ヒト BRAF V600E のキナーゼ活性を阻害し、²¹⁾ MEK 及び ERK のリン酸化を阻害した。^{22, 23)} これにより、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 A375 細胞株、BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 由来細胞株 (COLO 205、HT-29 等) の増殖を抑制した。^{1, 2)}

ビメチニブは、ヒト MEK1 及び MEK2 の活性化及びキナーゼ活性を阻害し、²⁴⁾ ERK のリン酸化を阻害した。²⁵⁾ これにより、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、BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 由来細胞株 (COLO 205、HT-29 等) の増殖を抑制した。^{3, 4)}

エンコラフェニブ及びビメチニブの併用は、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて、ビメチニブ単独に比べ、腫瘍の増殖を抑制した。⁷⁾ また、エンコラフェニブ、ビメチニブ、セツキシマブの各薬剤単独では、BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 由来細胞株を用いたマウス異種移植モデルにおいて、媒体群と比べ、腫瘍増殖抑制作用を示さなかったが、3 剤併用では腫瘍の増殖を抑制した。⁸⁾

エンコラフェニブ及びビメチニブの併用は、MAPK 経路の再活性化^{18, 19, 26, 27)} を抑制することで、BRAF 阻害剤に対する耐性の発現を遅らせると考えられる。また、エンコラフェニブ、ビメチニブ及びセツキシマブの併用は、MAPK 経路の再活性化²⁸⁻³⁰⁾ を抑制することで、BRAF 遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。



18) Lito P, Rosen N, Solit DB. Nat Med. 2013; 19: 1401-1409.

29) Prahallad A, et al. Nature. 2012;483:100-103. より作成

(2) 薬効を裏付ける試験成績

〈エンコラフェニブ単独〉

1) 変異型 BRAF に対する阻害活性 (*in vitro*)³¹⁾

エンコラフェニブは変異型 BRAF (V600E) を阻害し、IC₅₀ 値は 0.35nmol/L であった。

方法：ヒト由来の部分配列をバキュロウイルスに発現させて作製した変異型 BRAF (V600E) に、エンコラフェニブ、ATP 及び MEK1 を含む緩衝液を添加し、3 時間反応させた。Amplified luminescence proximity homogeneous アッセイにより、RAF の基質タンパク質である MEK1 のリン酸化を測定した。

2) RAF 以外のキナーゼに対する阻害活性 (*in vitro*)³²⁾

RAF 以外の 439 種類のタンパク質キナーゼ及び脂質キナーゼに対する阻害活性を検討したところ、エンコラフェニブは STK36 のみを 10nmol/L で 87% 阻害した。

3) BRAF 遺伝子変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する MEK リン酸化阻害作用 (*in vitro*)²²⁾

BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株 A375 を用いて、RAF の基質タンパク質である MEK のリン酸化に対する阻害作用を検討したところ、エンコラフェニブ除去直後、除去 1 及び 3 時間後の IC₅₀ 値は、それぞれ 2.4、3 及び 4.2nmol/L であった。

方法：エンコラフェニブを含む培地中で A375 を 3 時間培養し、エンコラフェニブを含まない培地に交換後さらに 1 又は 3 時間培養した。細胞を可溶化し電気化学発光免疫測定法によりリン酸化 MEK 量を測定した。

4) BRAF 遺伝子変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する ERK リン酸化阻害作用 (*in vitro*)²³⁾

ヒト悪性黒色腫由来細胞株 A375 を用いて、RAF の下流に位置する ERK のリン酸化に対する阻害作用を検討したところ、エンコラフェニブは処置濃度に応じて ERK リン酸化を阻害し、IC₅₀ 値は 3nmol/L であった。

方法：エンコラフェニブを含む培地中で A375 を 3 時間培養した後、in-cell Western 法によりリン酸化 ERK 量を測定した。

5) BRAF 遺伝子変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)¹⁾

ヒト悪性黒色腫由来細胞株 A375 に対する増殖抑制作用を検討したところ、エンコラフェニブは処置濃度に応じて細胞増殖を抑制し、IC₅₀ 値は 4.4nmol/L であった。

方法：エンコラフェニブを含む培地中で A375 を 72 時間培養した後、CellTiter-Glo アッセイ法により生細胞数を測定した。

6) BRAF 遺伝子変異を有するヒト CRC 由来細胞株を含む各種ヒトがん細胞株に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)²⁾

エンコラフェニブは BRAF V600 変異 (V600E、V600D、V600K) を有するヒトがん細胞 38 株中 28 株 (74%) に対して、またこのうち BRAF V600E、V600K 変異を有する CRC 由来細胞 6 株中 4 株に対して増殖抑制作用を示した。

方法：エンコラフェニブを含む培地中で BRAF 遺伝子変異の有無が確認されている 512 種類のヒトがん細胞株を 72 時間培養した後、CellTiter-Glo アッセイ法により生細胞数を測定した。

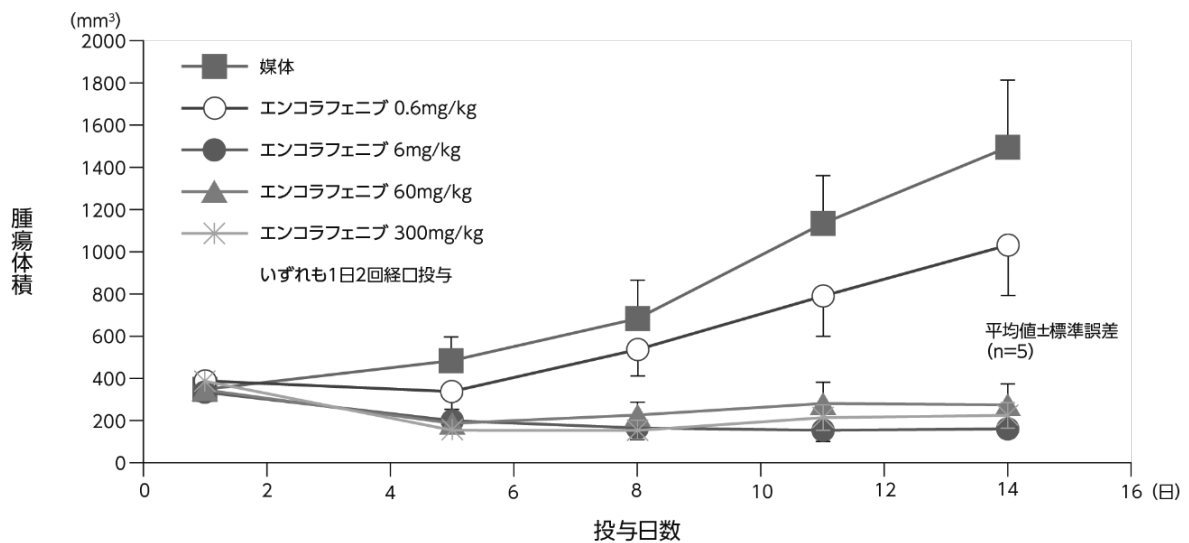
7) ヒト悪性黒色腫由来細胞株 A375 移植マウスにおける腫瘍中 MEK 及び ERK リン酸化阻害作用 (マウス) ³³⁾

ヒト悪性黒色腫由来細胞株 A375 を用いたマウス異種移植モデルにおいて、エンコラフェニブは腫瘍縮小効果が認められる 6mg/kg で腫瘍中 MEK 及び ERK リン酸化を投与 6 時間後に 70% 以上、24 時間後に 50% 以上阻害した。

方法 : A375 を雌性ヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍が定着した時点で、媒体あるいはエンコラフェニブを 0.6、6、60mg/kg で単回投与した。投与 1、6、24、72 時間後に血液及び腫瘍を採取し、腫瘍中のリン酸化 MEK 量及びリン酸化 ERK 量を電気化学発光免疫測定法により測定した。

8) ヒト悪性黒色腫由来細胞株 A375 移植マウスにおける腫瘍増殖抑制作用 (マウス) ³⁴⁾

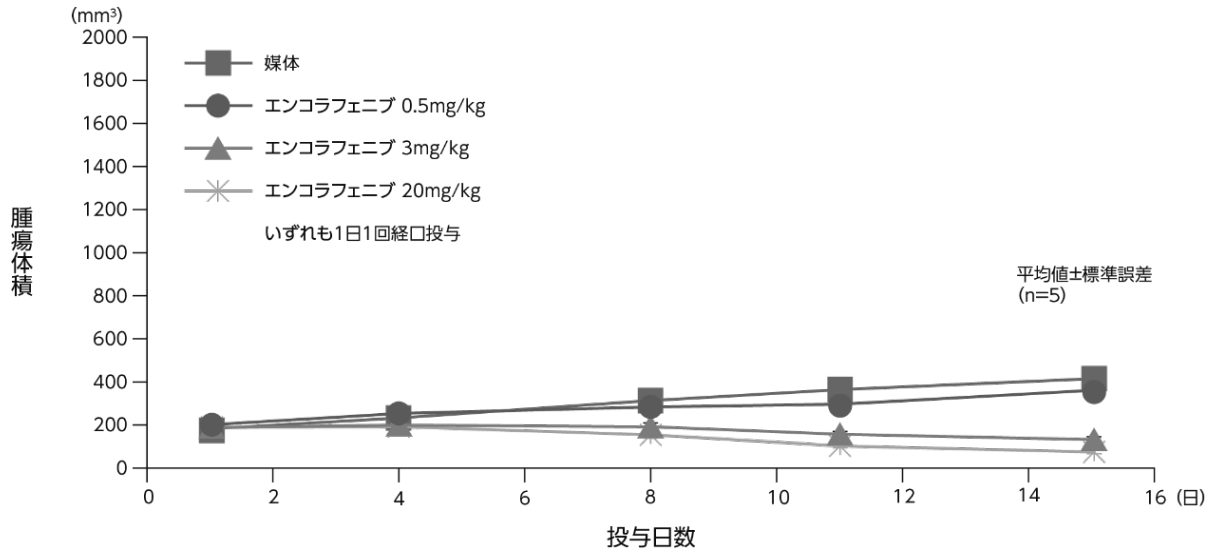
BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株 A375 を用いたマウス異種移植モデルにおいて、媒体群と比較して、エンコラフェニブ 6mg/kg 以上の群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p < 0.05$, Dunn 検定)。



方法 : A375 を雌性ヌードマウスの皮下に移植し、移植 11 日後から媒体あるいはエンコラフェニブを 0.6、6、60、300mg/kg で 1 日 2 回 14 日間反復投与した。

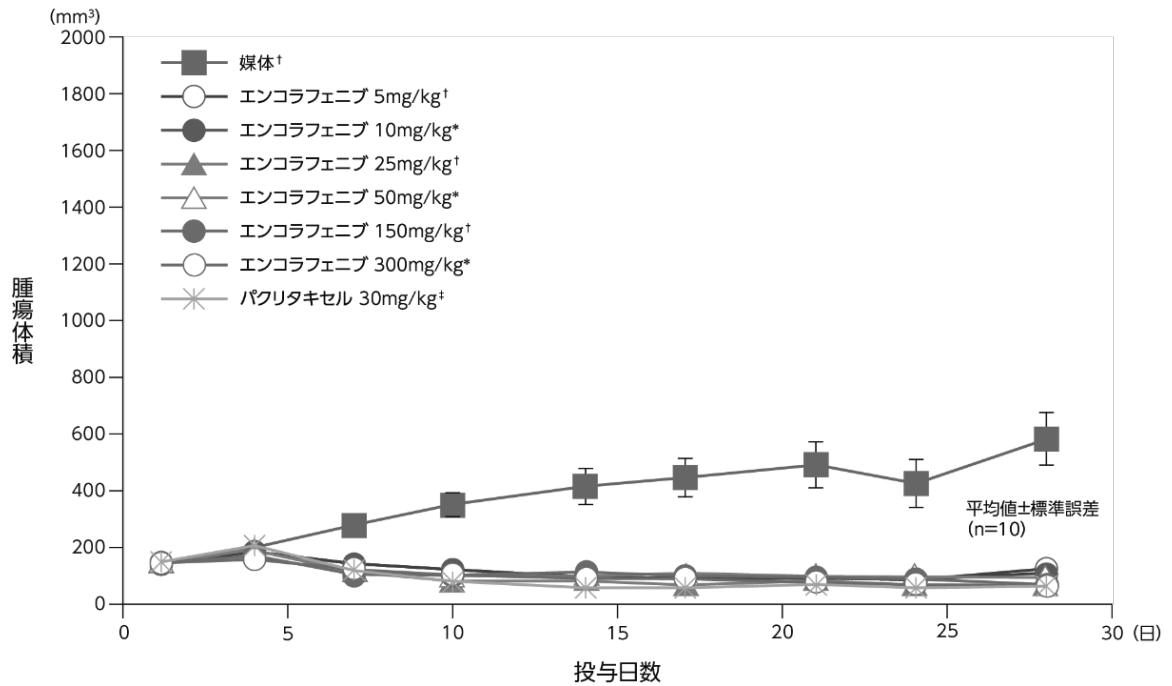
9) ヒト悪性黒色腫由来細胞株 Malme-3M 移植マウスにおける腫瘍増殖抑制作用
(マウス)³⁵⁾

BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株 Malme-3M を用いたマウス異種移植モデルにおいて、エンコラフェニブは 3mg/kg 以上で腫瘍を投与開始日より縮小させた ($p < 0.05$ 、Kruskal-Wallis の順位に基づく分散分析後の Tukey 検定を用いた pairwise 比較)。



方法: Malme-3M を雌性重症複合免疫不全マウスの皮下に移植し、移植 11 日後から媒体あるいはエンコラフェニブを 0.5、3、20mg/kg で 1 日 1 回 14 日間反復投与した。

10) ヒト CRC 由来細胞株 COLO 205 移植マウスにおける腫瘍増殖抑制作用 (マウス) ³⁶⁾
 BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 由来細胞株 COLO 205 を用いたマウス異種移植モデルにおいて、媒体群と比較して、エンコラフェニブすべての群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (エンコラフェニブ 5、50、150mg/kg ; $p < 0.01$ 、エンコラフェニブ 10、25、300mg/kg ; $p < 0.001$ 、Kruskal-Wallis 検定後の媒体群に対する Dunn 検定)。



*: 1日1回経口投与
 †: 1日2回経口投与
 ‡: 隔日に5回反復静脈内投与

方法: COLO 205 を雌性ヌードマウスの皮下に移植し、移植 8 日後から媒体、エンコラフェニブを 5、25、150mg/kg で 1 日 2 回又は 10、50、300mg/kg で 1 日 1 回 28 日間あるいはパクリタキセル 30mg/kg を隔日に 5 回反復投与した。

〈エンコラフェニブ・ビニメチニブ併用〉

1) ヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する増殖抑制作用（エンコラフェニブ・ビニメチニブ併用）（*in vitro*）⁵⁾

BRAF 遺伝子変異の有無が確認されている 16 種類のヒト悪性黒色腫由来細胞株を用いて、エンコラフェニブとビニメチニブの併用による増殖抑制作用を検討した。相乗又は相加／相乗を示したのは、BRAF V600E 又は V600K 変異を有する 12 細胞株中では 9 株、野生型 BRAF を有する 4 細胞株中では 2 株であった。

細胞株名	エンコラフェニブ IC ₅₀ (nmol/L)	ビニメチニブ IC ₅₀ (nmol/L)	SS	CI	併用効果	BRAF 遺伝子 変異
A375	5.8	20.0	1.20	0.87	相加／相乗	V600E
COLO 741	32.6	1190.4	1.45	0.27	相加／相乗	V600E
COLO 800	7.9	50.5	2.67	0.84	相加／相乗	V600E
IGR-37	17.6	82.8	1.03	0.70	相加／相乗	V600E
K029AX	12.8	78.8	2.59	0.73	相加／相乗	V600E
LOX IMVI	>2700	>2700	5.99	0.28	相乗	V600E
A2058	1486.1	978.0	2.07	0.34	相乗	V600E
IGR-39	>2700	>2700	0.70	nc	nc	V600E
RPMI-7951	>2700	>2700	1.02	nc	nc	V600E
SK-MEL-24	776.0	892.2	1.87	0.66	相加	V600E
UACC-62	3.7	47.0	1.26	0.93	相加／相乗	V600E
IGR-1	167.6	893.0	3.81	0.02	相乗	V600K
COLO 792	>2700	182.5	0.90	1.29	相加	なし
HMCB	>2700	>2700	2.86	0.04	相乗	なし
MeWo	>2700	>2700	2.60	0.25	相乗	なし
SK-MEL-31	1032.0	>2700	0.93	0.80	相加	なし

SS：シナジースコア、CI：コンビネーションインデックス、nc：算出せず

方法：エンコラフェニブ及びビニメチニブを含む培地中で各細胞株を 72 時間培養した後、CellTiter-Glo アッセイ法により生細胞数を測定した。併用効果は以下の判定基準に基づき評価した。

相乗：SS>2.0 かつ CI<0.5

相加／相乗：SS>2.0 かつ CI>0.5、又は 1.0<SS<2.0 かつ CI<0.5

相加：SS<1.0 かつ CI<0.5、又は SS<2.0 かつ CI>0.5

2) ヒト CRC 由来細胞株に対する増殖抑制作用（エンコラフェニブ・ビニメチニブ併用）
(in vitro) ⁶⁾

BRAF 遺伝子変異の有無が確認されている 10 種類のヒト CRC 由来細胞株を用いて、エンコラフェニブとビニメチニブの併用による増殖抑制作用を検討したところ、すべての細胞株で併用効果が確認された。相加／相乗を示した 4 株は、すべて BRAF V600E 変異を有していた。

細胞株名	エンコラフェニブ IC ₅₀ (nmol/L)	ビニメチニブ IC ₅₀ (nmol/L)	SS	CI	併用効果	BRAF 遺伝子 変異
OUMS23	>2700	>2700	0.17	nc	相加	V600E
SW1417	15.0	24.01	2.55	1.34	相加／相乗	V600E
COLO 205	3.7	15.71	2.05	1.05	相加／相乗	V600E
LS411N	3.6	19.42	2.01	0.89	相加／相乗	V600E
HT-29	4.1	32.00	3.32	1.43	相加／相乗	V600E
KM12	>2700	231.6	0.19	1.30	相加	なし
CW2	>2700	>2700	0.14	nc	相加	なし
NCIH716	>2700	>2700	0.93	nc	相加	なし
C2BBE1	>2700	>2700	0.50	0.63	相加	なし
SNUC1	>2700	10.2	0.35	2.23	相加	なし

SS：シナジースコア、CI：コンビネーションインデックス、nc：算出せず

方法：エンコラフェニブ及びビニメチニブを含む培地中で BRAF 遺伝子変異の有無が確認されている 10 種類のヒト CRC 由来細胞株を 72 時間培養した後、CellTiter-Glo アッセイ法により生細胞数を測定した。併用効果は以下の判定基準に基づき評価した。

相乗：SS > 2.0 かつ CI < 0.5

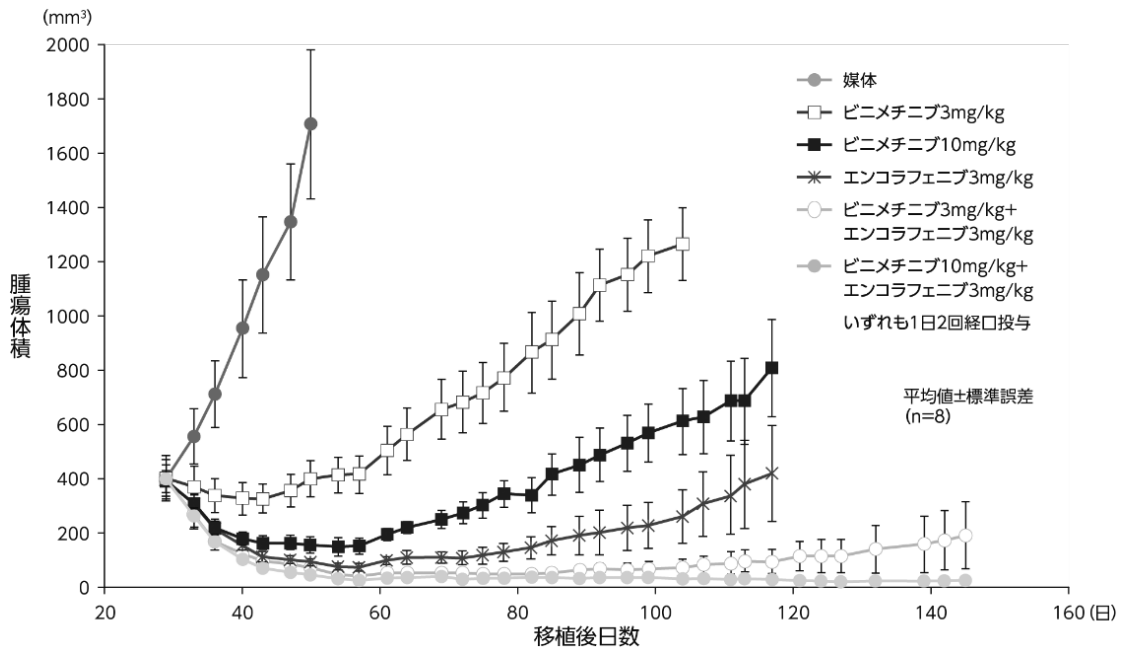
相加／相乗：SS > 2.0 かつ CI > 0.5、又は 1.0 < SS < 2.0 かつ CI < 0.5

相加：SS < 1.0 かつ CI < 0.5、又は SS < 2.0 かつ CI > 0.5

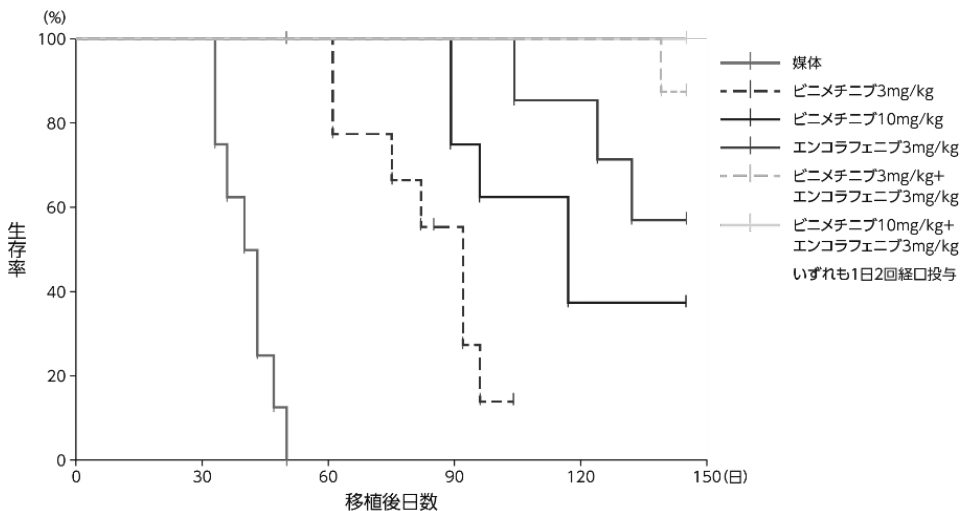
3) ヒト悪性黒色腫由来細胞 HMEX1906 移植マウスにおける腫瘍増殖抑制作用（エンコラフェニブ・ビニメチニブ併用）（マウス）⁷⁾

BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞 HMEX1906 移植マウスにおいて、エンコラフェニブ及びビニメチニブは、媒体群と比較してそれぞれ単剤で腫瘍を縮小させたが（移植後 50 日目： $p < 0.05$ 、Tukey 検定）、その作用を長期に持続することができず、腫瘍の再増殖がみられた。

一方、エンコラフェニブ（3mg/kg）とビニメチニブ（3及び10mg/kg）の併用での移植後 117 日目における投与開始日からの腫瘍体積変化率はそれぞれ-76.70%及び-92.77%であった。



生存曲線の解析では、エンコラフェニブ（3mg/kg）とビニメチニブ（10mg/kg）の併用群は、各単剤群と比較して統計学的に有意な生存期間の延長が認められた（ $p < 0.05$ 、log-rank 検定）。



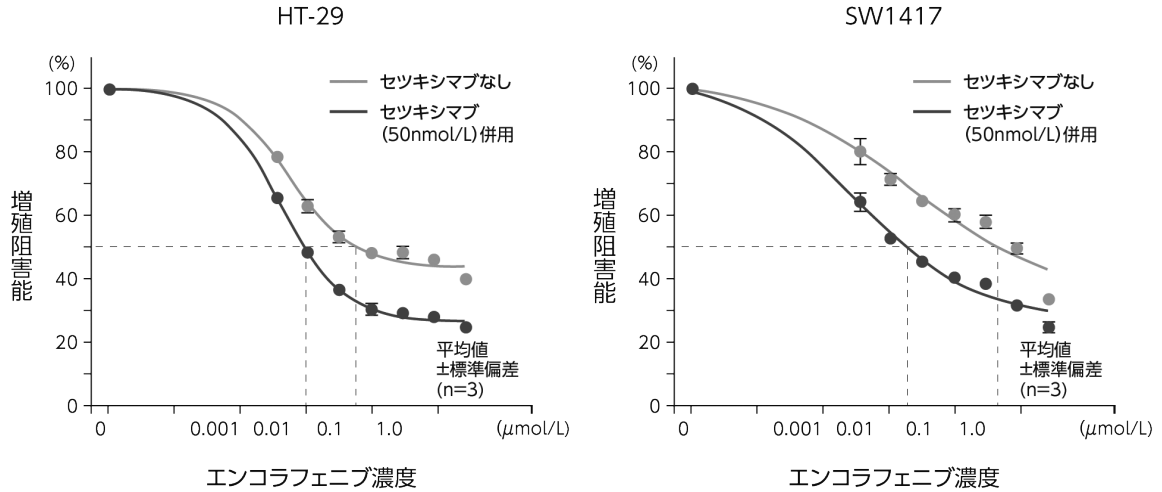
腫瘍体積が 750mm³ 未満の個体の生存率を示した。

方法：HMEX1906 を雌性ヌードマウスの皮下に移植し、移植 29 日後から、媒体、エンコラフェニブ単剤（3mg/kg、1日2回）、ビニメチニブ単剤（3及び10mg/kg、1日2回）あるいはエンコラフェニブ（3mg/kg、1日2回）とビニメチニブ（3及び10mg/kg、1日2回）の併用を最長 117 日間反復投与した。

〈エンコラフェニブ・セツキシマブ併用〉

1) ヒト CRC 由来細胞株に対する増殖抑制作用 (エンコラフェニブ・セツキシマブ併用)
(*in vitro*)³⁷⁾

BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 由来細胞株を用いてエンコラフェニブとセツキシマブの併用による増殖抑制作用を検討した結果、セツキシマブ (50nmol/L) 存在下での増殖抑制作用は下図の通りであった。



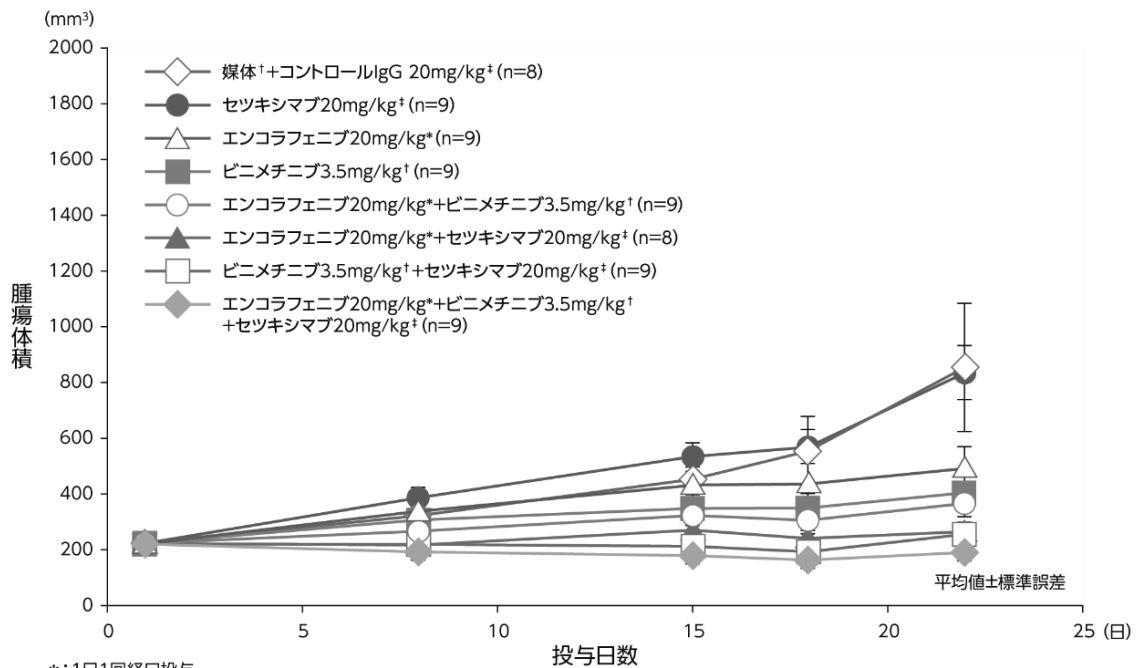
方法：エンコラフェニブ及びセツキシマブを含む培地中で BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 由来細胞株 HT-29 及び SW1417 を 72 時間培養した後、CellTiter-Glo アッセイ法により生細胞数を測定した。

〈エンコラフェニブ・ビメチニブ・セツキシマブ併用〉

1) ヒト CRC 由来細胞株 HT-29 移植マウスにおける腫瘍増殖抑制作用（エンコラフェニブ・ビメチニブ・セツキシマブ併用）（マウス）⁸⁾

BRAF V600E 変異を有するヒト CRC 由来細胞株 HT-29 移植マウスにおいて、エンコラフェニブ、ビメチニブ、セツキシマブの各単剤では、媒体群と比べ腫瘍増殖抑制作用を示さなかった（一元配置分散分析後の媒体群に対する Dunn 検定）。

一方、3 剤の併用では、媒体群、セツキシマブ群、エンコラフェニブ群と比較して、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p < 0.05$ 、一元配置分散分析後の媒体群、セツキシマブ群及びエンコラフェニブ群に対する Dunn 検定）。



*: 1日1回経口投与
†: 1日2回経口投与
‡: 週2回腹腔内投与

方法: HT-29 を雌性ヌードマウスの皮下に移植し、移植 22 日後から、媒体とコントロール IgG、エンコラフェニブ単剤、ビメチニブ単剤、セツキシマブ単剤、エンコラフェニブとビメチニブの併用、エンコラフェニブとセツキシマブの併用、ビメチニブとセツキシマブの併用、エンコラフェニブとビメチニブとセツキシマブの併用のいずれかを 21 日間反復投与した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

〈参考〉

「VI. 2. (2) 3) BRAF 遺伝子変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する MEK リン酸化阻害作用 (*in vitro*)」の項参照

「VI. 2. (2) 7) ヒト悪性黒色腫由来細胞株 A375 移植マウスにおける腫瘍中 MEK 及び ERK リン酸化阻害作用 (マウス)」の項参照

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

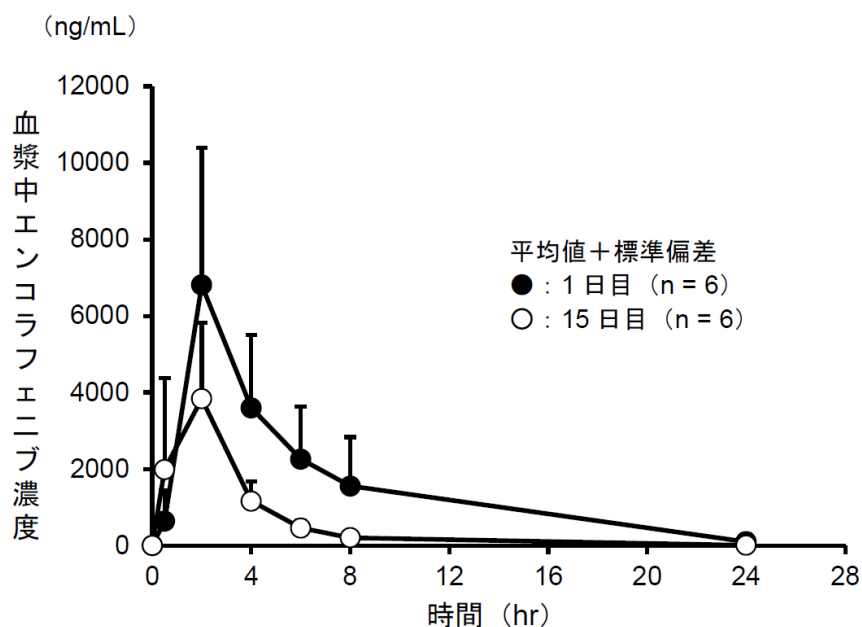
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 反復投与（外国人のデータ）¹¹⁾

国際共同第 I 相試験（CLGX818X2101 試験）で BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者（6 例）にエンコラフェニブ 450mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのエンコラフェ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。第 1 日目の AUC_{tau} に対する第 15 日目の AUC_{tau} の比である累積係数は 0.438 であった。

また、第 1 サイクル第 1 及び 15 日目、並びに第 2 サイクル第 1 日目におけるエンコラフェニブの血漿中トラフ濃度（平均値±標準偏差）はそれぞれ 99.9±192、5.02±2.85 及び 5.02±2.21ng/mL であったことから、エンコラフェニブの血漿中濃度は、投与開始後 15 日以内に定常状態に到達すると考えられた。



反復経口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

試験日 (日)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{tau} (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1 (n=6)	6650±3220	2 (2, 2.33)	38500±24100	39100±25100	2.92 (2.32, 4.98)
15 (n=6)	4330±2070	2 (0.5, 2)	13800±5050	13900±5050	3.19 (2.82, 3.56)

平均値±標準偏差、Tmax 及び T_{1/2} は中央値（最小値、最大値）

注) 本剤の〈BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 450mg 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。」である。

2) ビニメチニブとの併用反復投与（外国人のデータ）¹³⁾

海外第 I b 相試験（CMEK162X2110 試験）で、*BRAF* V600 変異を有する進行固形がん患者に、エンコラフェニブ 450mg 1 日 1 回とビニメチニブ 45mg 1 日 2 回を併用反復経口投与したときの血漿中エンコラフェニブの薬物動態パラメータを下記に示す。本試験で得られた血漿中エンコラフェニブの薬物動態パラメータをエンコラフェニブ単剤投与時の試験成績（50 ページ表参照）と比較し、エンコラフェニブの血漿中曝露量に及ぼすビニメチニブ併用投与の影響はないと考えられた。

ビニメチニブとの併用反復経口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

試験日 (日)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1 (n=13)	7620±3350	36300±19000	36700±19400	3.47±0.402
15 (n=13)	4320±2260 ^{※1}	15900±8730 ^{※1}	—	3.57±0.688 ^{※1}

※1 : n=11

平均値±標準偏差

注) 本剤の承認を受けた効能又は効果は、〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉及び〈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〉である。

本剤の〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 450mg 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。」である。

また、本剤の〈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〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

3) セツキシマブとの併用反復投与（外国人のデータ）¹⁵⁾

国際共同第 I b/II 相試験（CLGX818X2103 試験）で、*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に、エンコラフェニブ 100、200、400 及び 450mg 1 日 1 回を反復経口投与、28 日間を 1 サイクルとしてセツキシマブをサイクル 1 の投与 1 日目に 400mg/m²、以降は 250mg/m² 週 1 回を反復静脈内投与したときの血漿中エンコラフェニブの薬物動態パラメータを以下に示す。

サイクル 1 とサイクル 2 の投与 1 日目を比較すると、200mg 以上の群で反復投与による曝露量の低下が認められた。

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（第 I b 相パート）

用量 (mg)	時期	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	AUC _{tau} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)	RCmax	RAUC
100	C1D1 (n=2)	1160 (818, 1500)	2.00 (1.98, 2.02)	6100 (5170, 7020)	6000 (5060, 6930)	4.28 (4.10, 4.46)	—	—
	C2D1 (n=2)	1510 (964, 2050)	1.51 (1.00, 2.02)	—	7660 (5820, 9510)	3.42 (3.08, 3.76)	1.27 (1.18, 1.37)	1.36 (0.839, 1.88)
200	C1D1 (n=6)	3930±2450	1.99 (0.97, 2.05)	22900±15600	22500±15300	3.83±0.918	—	—
	C2D1 (n=5)	1620±752	2.00 (1.00, 4.03)	—	7270±3070 ^{※1}	3.10±1.01 ^{※1}	0.707±0.558	0.317±0.122 ^{※1}
400	C1D1 (n=9)	5660±2440	2.03 (1.00, 4.00)	38100±12700 ^{※2}	38800±12200	3.60±0.305 ^{※2}	—	—
	C2D1 (n=6)	3660±719	1.98 (0.97, 4.00)	—	12700±903 ^{※1}	2.42±0.950 ^{※1}	0.753±0.399	0.315±0.130 ^{※1}
450	C1D1 (n=7)	7850±6130	2.17 (1.00, 5.97)	45000±27000 ^{※3}	44600±26900 ^{※3}	3.24±0.899 ^{※3}	—	—
	C2D1 (n=7)	4800±2520	1.98 (1.05, 2.05)	—	16500±5290 ^{※4}	3.06±0.586 ^{※4}	0.830±0.555	0.621±0.238 ^{※5}

算術平均値±標準偏差、Tmax は中央値（最小値、最大値）

100mg 投与群は評価例数が 2 名のため、Tmax 以外のパラメータは算術平均値（最小値、最大値）で表記した。

C1D1：サイクル 1 の投与 1 日目、C2D1：サイクル 2 の投与 1 日目

RCmax：サイクル 2 の投与 1 日目の Cmax/サイクル 1 の投与 1 日目の Cmax

RAUC：サイクル 2 の投与 1 日目の AUC_{tau}/サイクル 1 の投与 1 日目の AUC_{tau}

※1：n=4 ※2：n=8 ※3：n=5 ※4：n=6 ※5：n=3

注) 本剤の〈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〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

4) ビニメチニブ及びセツキシマブとの併用反復投与（外国人のデータを含む）¹⁰⁾

国際共同第Ⅲ相試験（ARRAY-818-302 試験）で、BRAFV600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に、エンコラフェニブ 300mg 1日1回、ビニメチニブ 45mg 1日2回を反復経口投与、28日間を1サイクルとしてセツキシマブをサイクル1の投与1日目に 400mg/m²、以降は 250mg/m² 週1回を反復静脈内投与したときの血漿中エンコラフェニブの薬物動態パラメータを以下に示す。

エンコラフェニブは、反復投与による曝露量の低下が認められ、CYP3A4 を介した自己誘導作用の可能性が示唆された。

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
(安全性導入パート及び日本人安全性導入パート)

時期	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng·hr/mL)
C1D1 (n=34)	3950±2270	2.00 (0.883, 6.25)	13100±7170
C2D1 (n=29)	3010±1750	2.00 (0.950, 5.73)	7650±3980

算術平均値±標準偏差、Tmax は中央値（最小値、最大値）

C1D1：サイクル1の投与1日目、C2D1：サイクル2の投与1日目

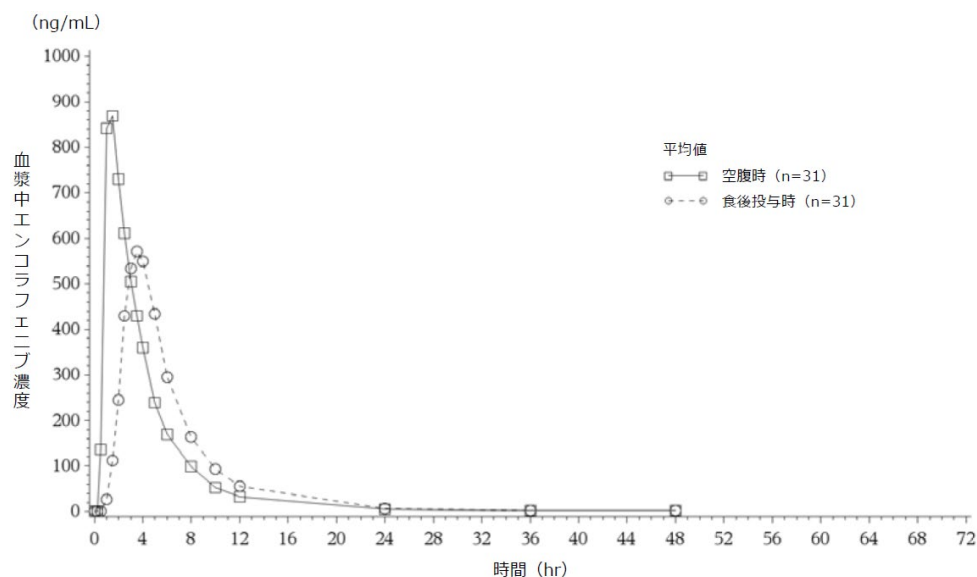
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人のデータ）³⁸⁾

健康成人（31例）にエンコラフェニブ 100mg を空腹又は食後（高脂肪食）に単回投与したとき、空腹時と比較して、食後投与時の血漿中エンコラフェニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 64.0 及び 95.9% であった。



空腹時及び食後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

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{clast} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
空腹時 (n=31)	1009 ± 321.29	3387 ± 1433.6	3385 ± 1457.8 ^{*1}	1.495 (0.997, 3.49)	4.790 ± 3.7930 ^{*1}
食後投与時 (高脂肪食) (n=31)	670.0 ± 243.87	3234 ± 1278.2	3250 ± 1282.2	3.499 (2.00, 5.00)	5.612 ± 3.6862
幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]	63.97 [57.73~70.90]	95.81 [91.66~100.14]	95.91 ^{*2} [91.62~100.39]	—	—

平均値 ± 標準偏差、 T_{max} は中央値（最小値、最大値）

AUClast：投与後 72 時間までの血漿中濃度データを用いて算出

幾何平均値の比：食後投与時（高脂肪食）／空腹時

※1：n=30 ※2：n=31/30

注) 本剤の〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 450mg 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。」である。

また、本剤の〈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〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

2) 併用薬の影響

① ラベプラゾールとの併用（外国人のデータ）³⁹⁾

健康成人（11例）にエンコラフェニブ 100mg とラベプラゾール 20mg を併用投与したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、血漿中エンコラフェニブの C_{max} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 94.2%（90%信頼区間：59.32～149.56）及び 96.6%（90%信頼区間：76.62～121.75）であった。いずれの 90%信頼区間も 100%を含んでおり、ラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇はエンコラフェニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

エンコラフェニブ 100mg 単独投与時及びラベプラゾール 20mg 併用投与時の
血漿中エンコラフェニブの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{clast} (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
本剤単独投与時 (n=10)	1100±362.88	4321±1442.1	4340±1449.7	1.503 (1.01, 2.00)	7.529±7.5768
ラベプラゾール 併用投与時 (n=11)	1114±494.25	4213±1432.0	4234±1435.4	2.000 (1.50, 3.01)	9.175±9.7473
幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]	94.19 [59.32～149.56]	96.47 [76.40～121.81]	96.58 [76.62～121.75]	—	—

平均値±標準偏差、T_{max} は中央値（最小値、最大値）

AUC_{clast}：投与後 72 時間までの血漿中濃度データを用いて算出

幾何平均値の比：ラベプラゾール併用投与時／本剤 100mg 単独投与時

注) 本剤の〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 450mg 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。」である。

また、本剤の〈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〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

② ポサコナゾール及びジルチアゼムとの併用（外国人のデータ）⁴⁰⁾

健康成人（16例）にポサコナゾール 400mg の 1 日 2 回 9 日間反復投与時にエンコラフェニブ 50mg を併用投与したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、血漿中エンコラフェニブの C_{max} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 168.4 及び 283.4%であった。

また、健康成人（16例）にジルチアゼム 240mg の 1 日 1 回 4 日間反復投与時にエンコラフェニブ 50mg を併用投与したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、血漿中エンコラフェニブの C_{max} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 144.7 及び 183.0%であった。

エンコラフェニブ 50mg 単独投与時及びポサコナゾール 400mg 併用投与時の
血漿中エンコラフェニブの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{clast} (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
本剤単独投与時 (n=16)	581.3±196.67	2195±952.57	2210±954.81	1.500 (0.999, 3.00)	4.309±1.1034
ポサコナゾール 併用投与時 (n=16)	973.4±295.58	6175±2375.2	6203±2386.4	1.494 (0.996, 2.49)	7.264±1.8634
幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]	168.39 [153.57～184.64]	284.27 [254.75～317.23]	283.41 [254.05～316.16]	—	—

平均値±標準偏差、T_{max} は中央値（最小値、最大値）

AUC_{clast}：投与後 72 時間までの血漿中濃度データを用いて算出

幾何平均値の比：ポサコナゾール併用投与時／本剤 50mg 単独投与時

エンコラフェニブ 50mg 単独投与時及びジルチアゼム 240mg 併用投与時の
血漿中エンコラフェニブの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
本剤単独投与時 (n=16)	509.7±160.35	2012±653.38	2012±699.94 ^{※1}	1.499 (0.998, 2.01)	6.644±6.0599 ^{※1}
ジルチアゼム 併用投与時 (n=16)	743.5±247.95	3802±1437.0	3837±1487.3 ^{※2}	1.501 (0.999, 2.50)	7.924±4.7039 ^{※2}
幾何平均値の比 (%) [90%信頼区間]	144.67 [124.14~168.58]	184.44 [167.71~202.83]	183.01 ^{※3} [164.64~203.42]	—	—

平均値±標準偏差、Tmax は中央値（最小値、最大値）

AUClast：投与後 72 時間までの血漿中濃度データを用いて算出
幾何平均値の比：ジルチアゼム併用投与時／本剤 50mg 単独投与時
※1：n=14 ※2：n=15 ※3：n=15/14

（「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

注) 本剤の〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 450mg 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。」である。

また、本剤の〈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〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス⁴¹⁾

ヒトマスバランス試験 (CLGX818A2101 試験) で、健康成人 (4 例) に ¹⁴C-エンコラフェニブ 100mg を単回経口投与したとき、推定された腎クリアランス (CL_r) は 0.5L/hr であり、見かけのクリアランス (CL/F、27.9L/hr) に占める CL_r の割合は 1.8% であった。また、糸球体濾過量 (GFR、7.5L/hr) に占める CL_r の割合は 7% であった。

(5) 分布容積

ヒトマスバランス試験 (CLGX818A2101 試験) で、健康成人 (4 例) に ¹⁴C-エンコラフェニブ 100mg を単回経口投与したとき、血漿中エンコラフェニブの終末相での見かけの分布容積 (V_z/F) は 235L であった。⁴¹⁾ 健康成人及びがん患者の血漿中エンコラフェニブ濃度データを用いて実施した母集団薬物動態解析より算出された中心及び末梢コンパートメントの分布容積はそれぞれ 14.1 及び 13.2L であった。⁴²⁾

(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

1) 2019年1月「悪性黒色腫」承認時

1次吸収を伴う2-コンパートメントモデル解析

2) 2020年11月「結腸・直腸癌」効能追加時

1次吸収を伴う2-コンパートメントモデル解析

(2) パラメータ変動要因

1) 2019年1月「悪性黒色腫」承認時⁴²⁾

健康成人を対象に実施した海外第 I 相試験 (ARRAY-162-105 試験) 及びがん患者を対象に実施した 4 つの臨床試験 (CMEK162B2301、CLGX818X2109、CMEK162X2110 及び CLGX818X2101 試験) による、健康成人 15 例及びがん患者 686 例から得られた血漿中エンコラフェニブ濃度を解析対象とした母集団薬物動態解析を行った。

最終モデルにおける PPK パラメータ推定値は、CL/F が 27.9L/h、V/F が 14.1 L であった。

CL/F 及び V/F を最も変動させる共変量は体重であったが、各共変量の影響による CL/F 及び V/F の変化はいずれも個体間変動の範囲内^{*1}であった。

※1: 基準とした被験者は、健康成人、男性、体重 75 kg、年齢 53 歳、総蛋白値 70g/L、ビリルビン値 0.4678 mg/dL、LDH 値 327U/L、eGFR 値 111.6mL/min/1.73m²、ECOG Performance Status が 0、CYP3A4 の阻害剤の非併用時とした。

2) 2020年11月「結腸・直腸癌」効能追加時⁴³⁾

健康成人を対象に実施した海外第 I 相試験 (ARRAY-162-105 試験) 及び日本人を含むがん患者を対象に実施した 4 つの臨床試験 (ARRAY-818-302、CLGX818X2103、CMEK162X2110 及び CLGX818X2101 試験) による、健康成人 15 例及びがん患者 379 例から得られた血漿中エンコラフェニブ濃度を解析対象とした、ビニメチニブ・セツキシマブ併用投与時の母集団薬物動態解析を行った。

最終モデルにおける PPK パラメータ推定値は、CL/F が 16.4L/h、V/F が 17.0L であった。

本剤のCL/Fに対する共変量としてがん腫、ECOG Performance Status、CYP3A4阻害剤併用の有無、腎機能、AST、総蛋白、ビリルビン、LDH、年齢及び体重が組み込まれ、本剤のV/Fに対する共変量として年齢が組み込まれた。各共変量の影響によるCL/F及びV/Fの変動はいずれも個体間変動の範囲内であった。

また、共変量が本剤のCmaxss及びAUCssに及ぼす影響を評価したところ、いずれの共変量もCmaxss及びAUCssに及ぼす影響は0.8～1.25の範囲内^{※2}であった。

※2：基準とした被験者は、悪性黒色腫患者、体重71.6kg、年齢58歳、AST値24U/L、ビリルビン値0.409mg/dL、LDH値238U/L、総蛋白69g/L、CYP3A4阻害剤の非併用時、腎機能が正常とした。

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ⁴¹⁾

臨床試験にて本剤の静脈内投与は実施していないため、本剤の絶対的バイオアベイラビリティに関するデータは得られていない。ヒトマスバランス試験(CLGX818A2101試験)で、健康成人(4例)に¹⁴C-エンコラフェニブ100mgを単回経口投与したとき、経口投与した本剤の少なくとも約86%は吸収されたと考えられた。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

有色ラットに¹⁴C-エンコラフェニブを50mg/kg単回経口投与したとき、脳の組織／血液中放射能濃度比は0.0177であった。⁴⁴⁾

(「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照)

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

ラット及びウサギでは、少量のエンコラフェニブが胎児の血漿から検出されたため、エンコラフェニブの胎盤通過が確認された。⁴⁵⁾

(「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」及び「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(「IX. 2. (5) 2) 胚・胎児発生に関する試験(ラット、ウサギ)」の項参照)

(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

〈参考〉

有色ラットに¹⁴C-エンコラフェニブを50mg/kg単回経口投与したとき、脊髄の組織／血液中放射能濃度比は0.0153であった。⁴⁴⁾

(「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照)

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

有色ラットに¹⁴C-エンコラフェニブを50mg/kg単回経口投与したとき、放射能濃度のTmaxはほとんどの組織で0.25～2時間であった。放射能のAUC_{0-∞}に基づき算出した組織／血液中放射能濃度比は胆汁で3.17、肝臓で2.66であったが、それ以外の組織では1.49以下であった。また、放射能はメラニン含有組織に残留しなかった。⁴⁴⁾

有色ラットに¹⁴C-エンコラフェニブ50mg/kgを単回経口投与したときの
組織中放射能の薬物動態パラメータ

組織	Cmax ($\mu\text{g eq./g}$)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g eq. hr/mL}$)	組織／血液中 放射能濃度比	T _{1/2} (hr)
血液	48.5	0.25	216	1	2.91
脳	0.916	0.25	3.82	0.0177	2.64
脊髄	0.708	1	3.3	0.0153	3.02
下垂体	16.5	0.25	72.8	0.337	3.56
眼	0.283	2	3.76	0.0174	7.71
ぶどう膜	30.9	2	133	0.616	5.61
ハーダー氏腺	14.5	2	70.7	0.327	5.36
唾液腺	14.1	0.25	64.2	0.297	2.68
甲状腺	14.8	0.25	58	0.269	2.36
胸腺	6.02	2	28.4	0.131	2.82
心臓	22.7	0.25	86.7	0.401	2.94
肺	42.0	0.25	189	0.875	3.32
肝臓	70.8	0.25	574	2.66	47.2
腎盂	57.6	0.25	322	1.49	2.86
腎皮質	39.0	2	233	1.08	3.46
腎髄質	39.5	2	258	1.19	10.4
副腎皮質	32.0	0.25	97.2	0.45	2.72
副腎髄質	35.7	0.25	115	0.532	3.01
脾臓	9.26	0.25	55.4	0.256	4.61
膵臓	13.6	0.25	101	0.468	3.87
胆汁	157	0.25	685	3.17	2.78
脂肪 (褐色)	17.7	0.25	57.6	0.267	2.72
脂肪 (白色)	2.25	2	2.25*	0.0365**	NA
筋肉	8.53	2	31.9	0.148	2.27
骨塩	2.46	2	10	0.0463	2.66
骨髄	13.5	2	47.7	0.221	1.92
有色皮膚	14.8	1	79.9	0.37	3.58
リンパ節	10.8	2	61	0.282	2.53
精巣	5.74	2	51.8	0.24	3.3
精囊	1.29	7	4.65	0.0215	1.36
精巣上体	9.86	2	65.1	0.301	3.61
食道	27.8	1	102	0.472	2.57
胃	17.6	0.25	63.7	0.295	3.01
小腸	25.3	1	107	0.495	5.13
大腸	31.1	4	69.4*	1.18**	NA

データは各時点1例の組織中放射能濃度より算出した値を示す。

NA=not analyzed

* : AUClastを示す ** : AUClastから算出した値を示す

(6) 血漿蛋白結合率⁴⁶⁾

エンコラフェニブのヒト血漿中蛋白結合率は86.1%、ヒト血液／血漿中濃度比は0.75であった (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主として肝臓

代謝経路：エンコラフェニブの主な代謝経路は CYP3A4 による *N*-脱アルキル化及びそれに続くグルクロン酸抱合である (*in vitro*)。^{47, 48)}

(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒト CYP 発現系マイクロソームと ^{14}C -エンコラフェニブを NADPH 存在下でインキュベーションしたときの未変化体及び代謝物を radio-HPLC で分析し、各 CYP 分子種の代謝への寄与率を推定したところ、主な代謝酵素は CYP3A4 (83.3%) であり、CYP2C19 (16.0%) 及び CYP2D6 (0.71%) も一部関与した (*in vitro*)。^{47, 48)}

エンコラフェニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A を可逆的に阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 22、1、20~30、5、50、25 及び 8~15 $\mu\text{mol/L}$ であった (*in vitro*)。また、エンコラフェニブは CYP3A を時間依存的に阻害し、最大不活性化速度の 1/2 の不活性化をもたらす濃度 (K_i 値) は 20.5 $\mu\text{mol/L}$ 、最大不活性化速度定数 (k_{inact} 値) は 0.0527 min^{-1} であった (*in vitro*)。⁴⁹⁾ さらにエンコラフェニブは UGT1A1 を阻害し、 IC_{50} 値は 1~7 $\mu\text{mol/L}$ であった (*in vitro*)。⁵⁰⁾

また、エンコラフェニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 を誘導した (*in vitro*)。⁵¹⁾ エンコラフェニブは CYP3A4 を誘導し、50%有効濃度 (EC_{50} 値) は 10.2 $\mu\text{mol/L}$ 、最大効果 (E_{max} 値) は 169 倍であった (*in vitro*)。⁵²⁾

(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒトマスバランス試験 (CLGX818A2101 試験) における、血漿中に認められた未変化体及び代謝物とその AUC 比 (代謝物の AUC_{24} / 血漿中放射能の AUC_{24}) は、エンコラフェニブの *N*-脱アルキル化及び加水分解を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体 (M12.8) が 23.0%、エンコラフェニブの *N*-脱アルキル化体 (LHY746) が 15.5%、*N*-脱アルキル化体のグルクロン酸抱合体 (M17.3) が 6.2%、酸化的脱アミノ化及び還元を受けた代謝物 (M44) が 5.09% であった。その他の血漿中代謝物はいずれも血漿中総放射能の 4% 以下であった。⁴¹⁾

なお、LHY746 は BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫細胞由来株 Malme-3M の増殖を抑制したが、エンコラフェニブと比較して IC_{50} 値が 30 倍を超えた値であった。⁵³⁾

7. 排泄⁴¹⁾

ヒトマスバランス試験 (CLGX818A2101 試験) で、健康成人 (4 例) に ^{14}C -エンコラフェニブ 100mg を単回投与したとき、投与後 144 時間までに投与放射能量の 47.2% が糞中に、47.2% が尿中に排泄された。尿中には投与後 48 時間までに投与放射能の 1.8% が未変化体として排泄された。

8. トランスポーターに関する情報

エンコラフェニブは P-gp の基質である (*in vitro*)。⁵⁴⁾ エンコラフェニブは BCRP、OCT1、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 10~25、12.7、5.35、6.16、2.05、4.20 及び 0.92 $\mu\text{mol/L}$ であった (*in vitro*)。⁵⁵⁻⁵⁸⁾

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

(1) 腎機能障害患者における薬物動態

該当資料なし

(参考：外国人のデータ)

母集団薬物動態解析の結果、腎機能正常者* (449例) と比較して、腎機能障害患者** (軽度217例、中等度28例) のエンコラフェニブのクリアランスの低下は 5%未満と見積もられ、腎機能低下はエンコラフェニブのクリアランスにほとんど影響を与えなかった。⁴²⁾

※：eGFR による分類 (正常： $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、軽度： $60 \leq \text{eGFR} \leq 89 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、中等度： $30 \leq \text{eGFR} \leq 59 \text{ mL/min/1.73m}^2$)

(2) 肝機能障害患者における薬物動態（外国人のデータ）⁵⁹⁾

軽度肝機能障害患者（6例、Child-Pughスコア5～6）又は肝機能正常者（6例）にエンコラフェニブ50mgを単回経口投与したとき、肝機能正常者と比較して、軽度肝機能障害患者の血漿中非結合形エンコラフェニブのCmax及びAUC_{0-∞}はそれぞれ1.21及び1.55倍であった。

肝機能正常者及び軽度肝機能障害患者にエンコラフェニブ50mg単回経口投与時の
血漿中非結合形エンコラフェニブの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
肝機能正常者 (n=6)	35.1±13.2	138±36.0	139±36.7
軽度肝機能障害患者 (n=6)	41.7±10.6	229±121	231±121
幾何平均値の比 [90%信頼区間]	1.21 [0.901～1.64]	1.56 [1.05～2.30]	1.55 [1.05～2.30]

平均値±標準偏差

AUClast：投与後96時間までの血漿中濃度データを用いて算出

幾何平均値の比：軽度肝機能障害患者／肝機能正常者

（「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）

注）本剤の〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉に対して承認されている用法及び用量は、「ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mg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。」である。

また、本剤の〈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〉に対して承認されている用法及び用量は、「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。」である。

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)

本剤の使用にあたっては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適切に使用される必要があることから、他の抗悪性腫瘍剤に準じて記載した。

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)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから、薬剤を使用する上での一般的な注意として禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」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. 4. 用法及び用量に関連する注意」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 皮膚悪性腫瘍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。[11.1.1 参照]
- 8.2 皮膚以外の部位に悪性腫瘍があらわれるおそれがあるので、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。
- 8.3 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。[11.1.2 参照]
- 8.4 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。[11.1.4 参照]
- 8.5 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、11.1.3 参照]
- 8.6 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。[11.1.5 参照]
- 8.7 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。[11.1.6 参照]

(解説)

- 8.1 基底細胞癌、ケラトア坎トーマ、新たな原発性悪性黒色腫等の皮膚悪性腫瘍があらわれることがある。定期的に観察を行い、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導する必要があるため設定した。
- 8.2 皮膚以外の部位に悪性腫瘍があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行う必要があるため設定した。
- 8.3 網膜障害、ぶどう膜炎（虹彩炎、虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれる

- ことがある。定期的に眼の異常の有無を確認し、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必要があるため設定した。
- 8.4 AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。定期的に肝機能検査を行い、観察を行う必要があるため設定した。
- 8.5 左室機能不全、駆出率減少等の心機能障害があらわれることがある。適宜心機能検査を行い、観察を行う必要があるため設定した。
- 8.6 横紋筋融解症があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査等を行い、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必要があるため設定した。
- 8.7 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必要があるため設定した。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[8.5、11.1.3 参照]

(解説)

本剤は、ビニメチニブとの併用時に心疾患又はその既往歴のある患者では症状が悪化するおそれがあることから設定した。

(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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

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]

(解説)

本剤は、肝機能障害のある患者では血中濃度が増加するとの報告があることから設定した。肝機能障害患者に投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、観察をより慎重に行い、副作用の発現に十分注意すること。海外第 I 相試験 (ARRAY-818-101 試験)⁵⁹⁾ で、軽度肝機能障害患者 (6 例、Child-Pugh スコア 5~6) 又は肝機能正常者 (6 例) に本剤 50mg を単回投与したとき、軽度肝機能障害患者の血漿中非結合形エンコラフェニブの C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、肝機能正常者と比較して、それぞれ 1.21 及び 1.55 倍であった。肝機能正常者と比較して、軽度肝機能障害患者では本剤の曝露量の上昇が認められた。以上のことから、肝機能障害患者では本剤の血中濃度が増加する可能性があると考えた。

(「VII. 10. (2) 肝機能障害患者における薬物動態 (外国人データ)」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

(解説)

動物実験で生殖発生毒性が報告されているため、妊娠する可能性のある女性には適切な避妊を行うよう指導することが重要であるため設定した。

(「IX. 2. (5) 2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)」の項参照)

(5) 妊婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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27倍に相当する用量で胎児体重の低値、骨化遅延又は骨格変異、ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の180倍に相当する用量で胎児体重の低値、骨化遅延が認められた。[9.4 参照]

(解説)

動物実験で生殖発生毒性が報告されているため、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。

(「IX. 2. (5) 2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)」の項参照)

(6) 授乳婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

(解説)

本剤のヒト母乳中への移行は不明であり、本剤の臨床試験において授乳中の女性での使用経験はなく安全性は確立していないことから、本剤を投与する場合には授乳の継続又は中止を検討することが重要であるため設定した。

(7) 小児等

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

(解説)

臨床試験において低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の使用経験はなく安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

(解説)

高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられ、医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要であることから注意を喚起した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。[16.4.1 参照]

(解説)

これまでに得られている *in vitro* 及び *in vivo* 試験からの情報を記載した。

(「VII. 6. 代謝」の項参照)

(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. 相互作用		
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
CYP3A 阻害剤 リトナビル、 クラリスロマイシン、 ポサコナゾール、 ジルチアゼム等 [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP3A 阻害剤を併用する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

本剤は CYP3A4 の基質であるため、CYP3A 阻害剤と併用した場合に本剤の代謝が阻害されるおそれがある。

海外第 I 相試験 (ARRAY-818-105 試験) ⁴⁰⁾ で、健康成人 (16 例) にポサコナゾール 400mg の 1 日 2 回 9 日間反復投与時に本剤 50mg を併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤の C_{max} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 168.4 及び 283.4% であった。また、健康成人 (16 例) にジルチアゼム 240mg の 1 日 1 回 4 日間反復投与時に本剤 50mg を併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤の C_{max} 及び AUC_{0-∞} はそれぞれ 144.7 及び 183.0% であった。

(「VII. 1. (4) 2 併用薬の影響」の項参照)

8. 副作用

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。
--

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用
11.1 重大な副作用
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]
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]
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]
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]
11.1.5 横紋筋融解症 (0.2%) [8.6 参照]
11.1.6 高血圧 (2.4%)、高血圧クリーゼ (0.2%) [8.7 参照]

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。

(解説)

- 11.1.1 国際共同臨床試験において皮膚悪性腫瘍が報告されている。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。
- 11.1.2 国際共同臨床試験において眼障害が報告されている。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。
- 11.1.3 国際共同臨床試験において心機能障害が報告されている。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。
- 11.1.4 国際共同臨床試験において肝障害、肝機能障害が報告されている。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 国際共同臨床試験において横紋筋融解症が報告されている。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。
- 11.1.6 国際共同臨床試験において高血圧が報告されている。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、高血圧クレ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。
- 11.1.7 国際共同臨床試験において出血が報告されている。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。
- 11.1.8 国際共同臨床試験において、本剤を単独投与したとき、ビニメチニブ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。本剤が単独投与される可能性がある悪性黒色腫において、ビニメチニブを中止し本剤を継続する場合には、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。

(2) その他の副作用

11. 副作用

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（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
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
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、筋痙縮
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
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
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、紅斑、掌蹠角皮症、皮膚病変
血管障害		低血圧、ほてり
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

(解説)

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、本剤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、本剤、ビニメチニブ、セツキシマブ (遺伝子組換え) の 3 剤及び本剤、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た。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

《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、Part 1）》⁹⁾

〈ビニメチニブ併用投与〉

安全性評価対象例数	192 例
副作用発現症例数 (%)	169 例 (88.0)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)		副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上		全 Grade	Grade 3 以上
血液およびリンパ系障害	17 (8.9)	3 (1.6)	囊胞様黄斑浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)
貧血	11 (5.7)	2 (1.0)	黄斑網膜色素上皮剥離	1 (0.5)	0 (0.0)
好中球減少症	4 (2.1)	1 (0.5)	複視	1 (0.5)	0 (0.0)
リンパ球減少症	2 (1.0)	0 (0.0)	眼の炎症	1 (0.5)	0 (0.0)
白血球減少症	1 (0.5)	0 (0.0)	眼瞼浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)
リンパ組織過形成	1 (0.5)	0 (0.0)	虹彩炎	1 (0.5)	0 (0.0)
心臓障害	14 (7.3)	0 (0.0)	角膜炎	1 (0.5)	0 (0.0)
動悸	5 (2.6)	0 (0.0)	水晶体色素沈着	1 (0.5)	0 (0.0)
左室機能不全	2 (1.0)	0 (0.0)	黄斑囊胞	1 (0.5)	0 (0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	2 (1.0)	0 (0.0)	全眼球炎	1 (0.5)	0 (0.0)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.5)	0 (0.0)	眼窩周囲浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	1 (0.5)	0 (0.0)	光視症	1 (0.5)	0 (0.0)
左脚ブロック	1 (0.5)	0 (0.0)	翼状片	1 (0.5)	0 (0.0)
拡張機能障害	1 (0.5)	0 (0.0)	瞳孔不同	1 (0.5)	0 (0.0)
期外収縮	1 (0.5)	0 (0.0)	網膜色素脱失	1 (0.5)	0 (0.0)
肺動脈弁閉鎖不全症	1 (0.5)	0 (0.0)	網膜沈着物	1 (0.5)	0 (0.0)
上室性期外収縮	1 (0.5)	0 (0.0)	網膜色素沈着	1 (0.5)	0 (0.0)
三尖弁閉鎖不全症	1 (0.5)	0 (0.0)	胃腸障害	101 (52.6)	11 (5.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5)	0 (0.0)	悪心	59 (30.7)	2 (1.0)
角膜ジストロフィー	1 (0.5)	0 (0.0)	下痢	52 (27.1)	5 (2.6)
耳および迷路障害	6 (3.1)	1 (0.5)	嘔吐	31 (16.1)	2 (1.0)
回転性めまい	3 (1.6)	1 (0.5)	腹痛	17 (8.9)	3 (1.6)
耳鳴	2 (1.0)	0 (0.0)	便秘	16 (8.3)	0 (0.0)
耳痛	1 (0.5)	0 (0.0)	上腹部痛	15 (7.8)	1 (0.5)
眼障害	78 (40.6)	5 (2.6)	消化不良	5 (2.6)	0 (0.0)
霧視	18 (9.4)	0 (0.0)	腹部膨満	3 (1.6)	0 (0.0)
網膜剥離	14 (7.3)	1 (0.5)	口内乾燥	3 (1.6)	0 (0.0)
眼乾燥	8 (4.2)	0 (0.0)	鼓腸	3 (1.6)	0 (0.0)
黄斑浮腫	8 (4.2)	1 (0.5)	胃食道逆流性疾患	3 (1.6)	0 (0.0)
網膜下液	7 (3.6)	0 (0.0)	直腸出血	3 (1.6)	0 (0.0)
視力障害	6 (3.1)	0 (0.0)	腹部不快感	2 (1.0)	0 (0.0)
網脈絡膜症	5 (2.6)	2 (1.0)	口内炎	2 (1.0)	0 (0.0)
羞明	5 (2.6)	0 (0.0)	腹部ヘルニア	1 (0.5)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	5 (2.6)	0 (0.0)	呼気臭	1 (0.5)	0 (0.0)
眼の障害	4 (2.1)	0 (0.0)	大腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)
虹彩毛様体炎	4 (2.1)	1 (0.5)	潰瘍性大腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)
網膜障害	4 (2.1)	0 (0.0)	十二指腸潰瘍	1 (0.5)	1 (0.5)
視力低下	4 (2.1)	0 (0.0)	心窩部不快感	1 (0.5)	0 (0.0)
眼瞼炎	3 (1.6)	0 (0.0)	軟便	1 (0.5)	0 (0.0)
変視症	3 (1.6)	0 (0.0)	排便回数増加	1 (0.5)	0 (0.0)
色視症	2 (1.0)	0 (0.0)	胃腸出血	1 (0.5)	1 (0.5)
眼刺激	2 (1.0)	0 (0.0)	消化管運動障害	1 (0.5)	0 (0.0)
虹彩癒着	2 (1.0)	0 (0.0)	歯肉出血	1 (0.5)	0 (0.0)
網膜症	2 (1.0)	0 (0.0)	血便排泄	1 (0.5)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	2 (1.0)	0 (0.0)	痔出血	1 (0.5)	0 (0.0)
失明	1 (0.5)	0 (0.0)	痔核	1 (0.5)	0 (0.0)
白内障	1 (0.5)	0 (0.0)	口の感覚鈍麻	1 (0.5)	0 (0.0)
霰粒腫	1 (0.5)	0 (0.0)	膝炎	1 (0.5)	1 (0.5)
結膜血管障害	1 (0.5)	0 (0.0)	口の錯感覚	1 (0.5)	0 (0.0)
結膜弛緩症	1 (0.5)	0 (0.0)	直腸脱	1 (0.5)	0 (0.0)
			歯痛	1 (0.5)	0 (0.0)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
一般・全身障害および投与部位の状態	82 (42.7)	9 (4.7)
疲労	48 (25.0)	3 (1.6)
無力症	26 (13.5)	0 (0.0)
発熱	13 (6.8)	3 (1.6)
末梢性浮腫	8 (4.2)	1 (0.5)
悪寒	6 (3.1)	0 (0.0)
乾燥症	3 (1.6)	0 (0.0)
冷感	2 (1.0)	0 (0.0)
全身健康状態低下	2 (1.0)	1 (0.5)
インフルエンザ様疾患	2 (1.0)	0 (0.0)
末梢腫脹	2 (1.0)	0 (0.0)
胸部不快感	1 (0.5)	0 (0.0)
死亡	1 (0.5)	1 (0.5)
顔面痛	1 (0.5)	0 (0.0)
空腹	1 (0.5)	0 (0.0)
異常高熱	1 (0.5)	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.5)	0 (0.0)
浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)
疼痛	1 (0.5)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (1.0)	1 (0.5)
胆汁うっ滞	1 (0.5)	1 (0.5)
肝細胞損傷	1 (0.5)	0 (0.0)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5)	0 (0.0)
免疫系障害	3 (1.6)	0 (0.0)
造影剤アレルギー	1 (0.5)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (0.5)	0 (0.0)
過敏症	1 (0.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	19 (9.9)	3 (1.6)
カンジダ感染	2 (1.0)	0 (0.0)
脈絡網膜炎	2 (1.0)	1 (0.5)
毛包炎	2 (1.0)	0 (0.0)
胃腸炎	2 (1.0)	1 (0.5)
鼻咽頭炎	2 (1.0)	0 (0.0)
爪真菌症	2 (1.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	2 (1.0)	0 (0.0)
ダニ皮膚炎	1 (0.5)	0 (0.0)
結膜炎	1 (0.5)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.5)	1 (0.5)
歯肉炎	1 (0.5)	0 (0.0)
带状疱疹	1 (0.5)	0 (0.0)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.5)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.5)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (0.5)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.0)	0 (0.0)
擦過傷	1 (0.5)	0 (0.0)
癬痕ヘルニア	1 (0.5)	0 (0.0)
臨床検査	80 (41.7)	36 (18.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	41 (21.4)	10 (5.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	24 (12.5)	13 (6.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (8.3)	9 (4.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	13 (6.8)	1 (0.5)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (6.3)	3 (1.6)
駆出率減少	10 (5.2)	2 (1.0)
血中クレアチニン増加	8 (4.2)	1 (0.5)
体重増加	4 (2.1)	1 (0.5)
アミラーゼ増加	3 (1.6)	3 (1.6)
リパーゼ増加	3 (1.6)	3 (1.6)
血中ビリルビン増加	2 (1.0)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	2 (1.0)	0 (0.0)
血中リン減少	2 (1.0)	0 (0.0)
好中球数減少	2 (1.0)	0 (0.0)
体重減少	2 (1.0)	0 (0.0)
抗痙攣剤濃度増加	1 (0.5)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (0.5)	1 (0.5)
C-反応性蛋白増加	1 (0.5)	0 (0.0)
好酸球数増加	1 (0.5)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (0.5)	1 (0.5)
リンパ球数増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中ミオグロビン増加	1 (0.5)	0 (0.0)
破骨細胞分化抑制因子リガンド減少	1 (0.5)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (0.5)	0 (0.0)
プロトロンビン時間延長	1 (0.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	19 (9.9)	3 (1.6)
食欲減退	8 (4.2)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	3 (1.6)	0 (0.0)
高尿酸血症	3 (1.6)	1 (0.5)
高カリウム血症	2 (1.0)	1 (0.5)
低アルブミン血症	2 (1.0)	0 (0.0)
脱水	1 (0.5)	0 (0.0)
痛風	1 (0.5)	0 (0.0)
高コレステロール血症	1 (0.5)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	1 (0.5)	1 (0.5)
低リン酸血症	1 (0.5)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	69 (35.9)	1 (0.5)
関節痛	32 (16.7)	0 (0.0)
筋肉痛	20 (10.4)	0 (0.0)
筋痙攣	13 (6.8)	0 (0.0)
筋骨格痛	6 (3.1)	0 (0.0)
背部痛	5 (2.6)	0 (0.0)
四肢痛	5 (2.6)	0 (0.0)
関節炎	2 (1.0)	0 (0.0)
成長痛	2 (1.0)	0 (0.0)
四肢不快感	2 (1.0)	0 (0.0)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
筋力低下	2 (1.0)	0 (0.0)
頸部痛	2 (1.0)	0 (0.0)
滑液包炎	1 (0.5)	0 (0.0)
ばち状指	1 (0.5)	0 (0.0)
関節腫脹	1 (0.5)	0 (0.0)
筋拘縮	1 (0.5)	0 (0.0)
筋骨格不快感	1 (0.5)	0 (0.0)
筋炎	1 (0.5)	0 (0.0)
横紋筋融解症	1 (0.5)	1 (0.5)
腱炎	1 (0.5)	0 (0.0)
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)	26 (13.5)	0 (0.0)
脂漏性角化症	9 (4.7)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	8 (4.2)	0 (0.0)
アхроコルドン	2 (1.0)	0 (0.0)
ケラトアカントーマ	2 (1.0)	0 (0.0)
メラノサイト性母斑	2 (1.0)	0 (0.0)
棘細胞腫	1 (0.5)	0 (0.0)
基底細胞癌	1 (0.5)	0 (0.0)
線維腫	1 (0.5)	0 (0.0)
線維性組織球腫	1 (0.5)	0 (0.0)
中枢神経系転移	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚の新生物	1 (0.5)	0 (0.0)
乳頭腫	1 (0.5)	0 (0.0)
扁平上皮癌	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害	53 (27.6)	6 (3.1)
頭痛	21 (10.9)	1 (0.5)
浮動性めまい	10 (5.2)	2 (1.0)
味覚異常	10 (5.2)	0 (0.0)
視野欠損	5 (2.6)	0 (0.0)
錯感覚	4 (2.1)	0 (0.0)
傾眠	3 (1.6)	0 (0.0)
異常感覚	2 (1.0)	0 (0.0)
顔面麻痺	2 (1.0)	1 (0.5)
健忘	1 (0.5)	0 (0.0)
失語症	1 (0.5)	0 (0.0)
平衡障害	1 (0.5)	0 (0.0)
脳血管発作	1 (0.5)	0 (0.0)
注意力障害	1 (0.5)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.5)	0 (0.0)
記憶障害	1 (0.5)	0 (0.0)
神経痛	1 (0.5)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)	1 (0.5)
失神寸前の状態	1 (0.5)	0 (0.0)
失神	1 (0.5)	1 (0.5)
一過性脳虚血発作	1 (0.5)	0 (0.0)
精神障害	10 (5.2)	1 (0.5)
睡眠障害	3 (1.6)	0 (0.0)
不安	2 (1.0)	0 (0.0)
不眠症	2 (1.0)	0 (0.0)
自殺既遂	1 (0.5)	1 (0.5)
錯乱状態	1 (0.5)	0 (0.0)
抑うつ気分	1 (0.5)	0 (0.0)
リビドー減退	1 (0.5)	0 (0.0)
気力低下	1 (0.5)	0 (0.0)
パーソナリティ障害	1 (0.5)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	1 (0.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害	5 (2.6)	2 (1.0)
急性腎障害	1 (0.5)	1 (0.5)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
夜間頻尿	1 (0.5)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.5)	0 (0.0)
腎不全	1 (0.5)	1 (0.5)
尿路痛	1 (0.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	4 (2.1)	0 (0.0)
血精液症	1 (0.5)	0 (0.0)
不規則月経	1 (0.5)	0 (0.0)
卵巣嚢胞	1 (0.5)	0 (0.0)
子宮出血	1 (0.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (5.7)	1 (0.5)
呼吸困難	4 (2.1)	0 (0.0)
咳嗽	2 (1.0)	0 (0.0)
胸水	2 (1.0)	1 (0.5)
発声障害	1 (0.5)	0 (0.0)
鼻出血	1 (0.5)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (0.5)	0 (0.0)
鼻乾燥	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	103 (53.6)	4 (2.1)
脱毛症	25 (13.0)	0 (0.0)
発疹	23 (12.0)	2 (1.0)
過角化	20 (10.4)	1 (0.5)
皮膚乾燥	18 (9.4)	0 (0.0)
そう痒症	16 (8.3)	0 (0.0)
掌蹠角皮症	15 (7.8)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (6.8)	0 (0.0)
毛孔性角化症	9 (4.7)	0 (0.0)
紅斑	8 (4.2)	0 (0.0)
光線過敏性反応	7 (3.6)	1 (0.5)
毛質異常	6 (3.1)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	5 (2.6)	0 (0.0)
光線角化症	4 (2.1)	0 (0.0)
湿疹	4 (2.1)	0 (0.0)
全身性そう痒症	4 (2.1)	0 (0.0)
丘疹	3 (1.6)	0 (0.0)
尋常性白斑	3 (1.6)	0 (0.0)
ざ瘡	2 (1.0)	0 (0.0)
多汗症	2 (1.0)	0 (0.0)
寝汗	2 (1.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	2 (1.0)	0 (0.0)
全身性皮疹	2 (1.0)	0 (0.0)
斑状皮疹	2 (1.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.0)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	2 (1.0)	0 (0.0)
皮膚色素脱失	2 (1.0)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	2 (1.0)	0 (0.0)
皮膚色素減少	2 (1.0)	0 (0.0)
皮膚腫瘍	2 (1.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (1.0)	0 (0.0)
水疱	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (0.5)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	1 (0.5)	0 (0.0)
異汗性湿疹	1 (0.5)	0 (0.0)
結節性紅斑	1 (0.5)	0 (0.0)
全身紅斑	1 (0.5)	0 (0.0)
毛髪変色	1 (0.5)	0 (0.0)
毛髪障害	1 (0.5)	0 (0.0)
毛包毛包傍角化症	1 (0.5)	0 (0.0)
間擦疹	1 (0.5)	0 (0.0)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
苔癬様角化症	1 (0.5)	0 (0.0)
斑	1 (0.5)	0 (0.0)
稗粒腫	1 (0.5)	0 (0.0)
爪甲脱落症	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚疼痛	1 (0.5)	0 (0.0)
脂肪織炎	1 (0.5)	0 (0.0)
不全角化	1 (0.5)	0 (0.0)
色素沈着障害	1 (0.5)	0 (0.0)
乾癬	1 (0.5)	0 (0.0)
毛孔性皮疹	1 (0.5)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (0.5)	0 (0.0)
酒さ	1 (0.5)	0 (0.0)
脂漏性皮膚炎	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚肥厚	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚硬結	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚軟化	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚局面	1 (0.5)	0 (0.0)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
肌のきめ異常	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚毒性	1 (0.5)	0 (0.0)
日光皮膚炎	1 (0.5)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (0.5)	0 (0.0)
毛細血管拡張症	1 (0.5)	0 (0.0)
血管障害	18 (9.4)	5 (2.6)
高血圧	12 (6.3)	5 (2.6)
ほてり	2 (1.0)	0 (0.0)
低血圧	2 (1.0)	0 (0.0)
循環虚脱	1 (0.5)	0 (0.0)
潮紅	1 (0.5)	0 (0.0)
高血圧クリーゼ	1 (0.5)	0 (0.0)
血管拡張	1 (0.5)	0 (0.0)

有害事象は、MedDRA v19.0 を用いて読み替え、Grade 分類は CTCAE v4.0 JCOG を用いて評価しました。

《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、無作為化第Ⅲ相パート）》¹⁰⁾

	3 剤併用群	2 剤併用群
安全性評価対象例数	222 例	216 例
副作用発現症例数 (%)	208 例 (93.7)	191 例 (88.4)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)			
	3 剤併用群		2 剤併用群	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液およびリンパ系障害	39 (17.6)	14 (6.3)	11 (5.1)	3 (1.4)
貧血	36 (16.2)	13 (5.9)	9 (4.2)	3 (1.4)
好中球減少症	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板減少症	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
好酸球増加症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液毒性	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球増加症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板増加症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	4 (1.8)	1 (0.5)	7 (3.2)	2 (0.9)
急性心筋梗塞	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝性心筋症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.4)	1 (0.5)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
睫毛重生	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
魚鱗癬	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
耳鳴	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	55 (24.8)	1 (0.5)	16 (7.4)	1 (0.5)
霧視	21 (9.5)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
網膜剥離	6 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
網膜下液	5 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
長睫毛症	5 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.9)	0 (0.0)
網脈絡膜症	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜色素上皮剥離	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力障害	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
眼瞼炎	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚢胞様黄斑浮腫	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑症	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
漿液性網膜剥離	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
霰粒腫	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の異物感	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
黄斑剥離	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
羞明	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜出血	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜色素上皮症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜肥厚	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)			
	3 剤併用群		2 剤併用群	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧性網膜症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力低下	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
調節障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
眼刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
眼瞼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
眼部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸障害	163 (73.4)	31 (14.0)	94 (43.5)	8 (3.7)
下痢	118 (53.2)	22 (9.9)	40 (18.5)	2 (0.9)
悪心	79 (35.6)	7 (3.2)	44 (20.4)	1 (0.5)
嘔吐	57 (25.7)	4 (1.8)	27 (12.5)	2 (0.9)
口内炎	27 (12.2)	1 (0.5)	7 (3.2)	0 (0.0)
便秘	16 (7.2)	0 (0.0)	6 (2.8)	0 (0.0)
腹痛	15 (6.8)	2 (0.9)	11 (5.1)	0 (0.0)
鼓腸	8 (3.6)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
上腹部痛	5 (2.3)	0 (0.0)	4 (1.9)	1 (0.5)
消化不良	5 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	5 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
腹部膨満	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.9)	0 (0.0)
口内乾燥	4 (1.8)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
直腸出血	4 (1.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	3 (1.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
胃炎	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下痛	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門出血	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門の炎症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門直腸不快感	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯髄障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心窩部不快感	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
おくび	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吐血	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸閉塞	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸穿孔	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇潰瘍	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
膝炎	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
肛門周囲痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸潰瘍	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
胃排出不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
直腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
舌潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	112 (50.5)	12 (5.4)	90 (41.7)	9 (4.2)
疲労	61 (27.5)	3 (1.4)	49 (22.7)	5 (2.3)
無力症	36 (16.2)	7 (3.2)	22 (10.2)	2 (0.9)
発熱	16 (7.2)	1 (0.5)	15 (6.9)	2 (0.9)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)			
	3 剤併用群		2 剤併用群	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢性浮腫	6 (2.7)	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)
倦怠感	5 (2.3)	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)
乾燥症	5 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	4 (1.8)	0 (0.0)	4 (1.9)	0 (0.0)
疼痛	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
嚢胞	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腋窩痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
冷感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
粘膜の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
粘膜毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
免疫系障害	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
サイトカイン放出症候群	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	50 (22.5)	3 (1.4)	26 (12.0)	1 (0.5)
爪囲炎	16 (7.2)	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	12 (5.4)	3 (1.4)	4 (1.9)	1 (0.5)
結膜炎	7 (3.2)	0 (0.0)	6 (2.8)	0 (0.0)
毛包炎	7 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
尿路感染	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹壁膿瘍	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼感染	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管感染	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜ぶどう膜炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下気道感染	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪感染	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪真菌症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口角口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
よう	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	10 (4.5)	1 (0.5)	20 (9.3)	2 (0.9)
注入に伴う反応	5 (2.3)	1 (0.5)	19 (8.8)	2 (0.9)
過量投与	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
引っかき傷	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サンバーン	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙破折	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ストーマ部刺激感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
臨床検査	53 (23.9)	14 (6.3)	18 (8.3)	3 (1.4)
血中クリアチンホスホキナーゼ増加	16 (7.2)	7 (3.2)	1 (0.5)	0 (0.0)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)			
	3 剤併用群		2 剤併用群	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (5.9)	1 (0.5)	4 (1.9)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	12 (5.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (4.5)	1 (0.5)	4 (1.9)	0 (0.0)
駆出率減少	8 (3.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	8 (3.6)	0 (0.0)	6 (2.8)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トロポニン増加	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ミオグロビン増加	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌検査陽性	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルブミン増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン減少	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中マグネシウム減少	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム減少	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎クレアチニン・クリアランス	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
駆出率	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顆粒球数増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼圧上昇	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
好中球数増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血清フェリチン減少	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
国際標準比増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	57 (25.7)	11 (5.0)	47 (21.8)	5 (2.3)
食欲減退	35 (15.8)	2 (0.9)	29 (13.4)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	16 (7.2)	3 (1.4)	12 (5.6)	1 (0.5)
低ナトリウム血症	6 (2.7)	4 (1.8)	4 (1.9)	3 (1.4)
高血糖	4 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
低カルシウム血症	4 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
脱水	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
低カリウム血症	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
電解質失調	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
低クロール血症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低蛋白血症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低尿酸血症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潜伏テタニー	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高アミラーゼ血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
高クレアチニン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
高リパーゼ血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	43 (19.4)	1 (0.5)	55 (25.5)	2 (0.9)
関節痛	17 (7.7)	0 (0.0)	25 (11.6)	1 (0.5)
筋痙縮	16 (7.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
筋肉痛	12 (5.4)	0 (0.0)	21 (9.7)	1 (0.5)
四肢痛	7 (3.2)	0 (0.0)	8 (3.7)	0 (0.0)
背部痛	4 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (0.9)	0 (0.0)	9 (4.2)	0 (0.0)
ミオパチー	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)			
	3 剤併用群		2 剤併用群	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋力低下	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
滑液包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
軟骨石灰化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
指炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
単径部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
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)	1 (0.5)	0 (0.0)	44 (20.4)	2 (0.9)
メラノサイト性母斑	1 (0.5)	0 (0.0)	29 (13.4)	0 (0.0)
アクロコルドン	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
異形成母斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血管腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
ケラトアカントーマ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.9)
乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
化膿性肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
脂漏性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (4.2)	0 (0.0)
扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害	47 (21.2)	4 (1.8)	49 (22.7)	5 (2.3)
頭痛	12 (5.4)	0 (0.0)	23 (10.6)	0 (0.0)
味覚異常	11 (5.0)	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	8 (3.6)	1 (0.5)	8 (3.7)	2 (0.9)
嗜眠	5 (2.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
浮動性めまい	4 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
異常感覚	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)	2 (0.9)
錯感覚	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
脳浮腫	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経毒性	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
視野欠損	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失声症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
精神障害	4 (1.8)	0 (0.0)	8 (3.7)	0 (0.0)
幻覚	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失見当識	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
睡眠障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)			
	3 剤併用群		2 剤併用群	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎および尿路障害	11 (5.0)	4 (1.8)	5 (2.3)	0 (0.0)
急性腎障害	5 (2.3)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
慢性腎臓病	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎損傷	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿細管間質性腎炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
骨盤痛	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頸部障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
陰出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (7.2)	3 (1.4)	23 (10.6)	1 (0.5)
呼吸困難	6 (2.7)	0 (0.0)	6 (2.8)	0 (0.0)
肺塞栓症	3 (1.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	2 (0.9)	0 (0.0)	5 (2.3)	0 (0.0)
鼻漏	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	1 (0.5)	0 (0.0)	6 (2.8)	0 (0.0)
鼻浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
上気道咳症候群	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽喉乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
鼻乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
副鼻腔痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	176 (79.3)	12 (5.4)	149 (69.0)	3 (1.4)
ざ瘡様皮膚炎	107 (48.2)	5 (2.3)	60 (27.8)	1 (0.5)
発疹	42 (18.9)	1 (0.5)	25 (11.6)	0 (0.0)
皮膚乾燥	37 (16.7)	2 (0.9)	21 (9.7)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	28 (12.6)	0 (0.0)	9 (4.2)	1 (0.5)
そう痒症	22 (9.9)	0 (0.0)	16 (7.4)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	18 (8.1)	0 (0.0)	14 (6.5)	0 (0.0)
皮膚亀裂	14 (6.3)	1 (0.5)	5 (2.3)	0 (0.0)
紅斑	7 (3.2)	0 (0.0)	7 (3.2)	1 (0.5)
斑状皮疹	7 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
ざ瘡	6 (2.7)	0 (0.0)	4 (1.9)	0 (0.0)
脱毛症	4 (1.8)	0 (0.0)	6 (2.8)	0 (0.0)
湿疹	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	4 (1.8)	1 (0.5)	10 (4.6)	0 (0.0)
全身性皮疹	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	3 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.9)	0 (0.0)
皮膚剥脱	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
光線角化症	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
毛髪成長異常	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性型多毛症	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
爪の障害	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
爪ジストロフィー	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
爪破損	2 (0.9)	0 (0.0)	4 (1.9)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	発現例数 (%)			
	3 剤併用群		2 剤併用群	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
多形紅斑	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手皮膚炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過角化	1 (0.5)	0 (0.0)	7 (3.2)	0 (0.0)
多毛症	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
嵌入爪	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
斑	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メラノーマ	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
爪線状隆起	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足底紅斑	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (0.5)	0 (0.0)	6 (2.8)	0 (0.0)
毛孔性皮疹	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚線維症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚色素過剰	1 (0.5)	0 (0.0)	14 (6.5)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (0.5)	0 (0.0)	11 (5.1)	0 (0.0)
皮膚のつっぱり感	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性皮疹	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
毛孔性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
睫毛眉毛脱落症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
爪変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
爪郭の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
爪甲脱落症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.3)	1 (0.5)
丘疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
光線過敏性反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
色素沈着障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
皮膚変色	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
乾皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血管障害	10 (4.5)	3 (1.4)	9 (4.2)	2 (0.9)
低血圧	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
毛細血管脆弱	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
ほてり	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)
血管新生	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性低血圧	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈血栓症	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈血栓症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
充血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

有害事象は、MedDRA v21.0 を用いて読み替え、Grade 分類は CTCAE v4.0 JCOG を用いて評価しました。

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

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は吸湿性があるので、服用直前までPTPシートから取り出さないこと。

(解説)

14.1.1 PTP包装の薬剤に関する一般的な注意として記載した。

14.1.2 本剤の吸湿性に関連して、服用及び調剤時の注意事項として設定した。PTPシートから取り出した状態では吸湿により本剤の水分値規格より外れるおそれがあるため、服用直前までPTPシートから取り出さないよう注意を喚起した。

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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3.3倍に相当する用量から雄性生殖器への影響(精細管変性、精子数減少等)が認められた。

15.2.2 カニクイザルにおいて、臨床曝露量の1.5倍に相当する用量で網膜への影響(黄斑部における網膜剥離)が認められた。

15.2.3 *In vitro* 光毒性試験において陽性結果が得られた。

(解説)

15.2.1 ラットの反復投与試験において、本剤を6、20、60mg/kgの用量で1日1回3ヵ月間反復経口投与したとき、6mg/kg [臨床曝露量(AUC)の約3.3倍]以上で精巣の精細管変性及び空胞化、精巣上体の精子減少や細胞残屑、20mg/kg (約13倍)以上で精巣上体重量の低値、60mg/kg (約44倍)で精巣重量の低値が認められた。⁶⁰⁾ 本試験で生じた精巣への影響は、精子形成過程の後期に発生する伸長精子細胞の減少や精子成熟を支持するセルトリ細胞の空胞化が主体であり、精祖細胞や精母細胞への細胞傷害性を示唆する変化ではなかった。また、休薬による回復性も認められたことから、重篤な精巣毒性を示唆する変化ではないが、非臨床で認められた知見により記載した。

(「IX. 2. (2) 2) 3ヵ月間反復投与毒性試験(ラット)」の項参照)

15.2.2 カニクイザルの反復投与試験において、本剤を20、60mg/kgの用量で1日1回3ヵ月間反復経口投与したとき、60mg/kg [臨床曝露量(AUC)の約1.5倍]で網膜黄斑部における網膜剥離が認められた。⁶⁰⁾ 本試験で認められた黄斑部における網膜剥離は、眼科学的検査でモニター可能かつ休薬により回復する変化であったが、増悪した場合には視覚に重篤な影響を及ぼす可能性もあることから、臨床において網膜への影響に留意する必要があると考え記載した。

(「IX. 2. (2) 4) 3ヵ月間反復投与毒性試験(サル)」の項参照)

15.2.3 Balb/c 3T3細胞を用いた光毒性試験において、光毒性係数(PIF) > 82と算出され、光毒性陽性の判断基準(PIF > 5)を上回った。⁶¹⁾

(「IX. 2. (7) 2) 光毒性試験(*in vitro*)」の項参照)

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⁶²⁾

1) 中枢神経系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	エンコラフェニブ 投与量 (mg/kg)	試験結果
中枢神経系：一般症状、行動、 握力、後肢開脚 度、体温	CrI:WI(Han)系ラット (雄 10 例/群)	100 単回経口投与	影響なし 無影響量：100mg/kg
体温	カニクイザル (雄 4 例/群)	50、100、200 単回経口投与	影響なし 無影響量：200mg/kg

2) 心血管系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	エンコラフェニブ投与量 (mg/kg)	試験結果								
hERG チャネル電流 (パッチクランプ法)	HEK293 細胞 (3 標本/濃度)	DMSO に溶解させたエ ンコラフェニブを灌流液 に添加し、10、30、 100 μ mol/L の濃度で適用	<table border="1"> <thead> <tr> <th>濃度 (μ mol/L)</th> <th>阻害率 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10</td> <td>13.5</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>26.6</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>58.7</td> </tr> </tbody> </table> IC ₅₀ 値：73.4 μ mol/L (39.64 μ g/mL)	濃度 (μ mol/L)	阻害率 (%)	10	13.5	30	26.6	100	58.7
濃度 (μ mol/L)	阻害率 (%)										
10	13.5										
30	26.6										
100	58.7										
心血管系：血圧、心拍 数、心電図 (テレメトリー法)	カニクイザル (雄 4 例/群)	50、100、200 単回経口投与	50mg/kg 以上 心拍数：持続的な高値 PR、QT 間隔：短縮 200mg/kg 流涎及び嘔吐 無影響量：50mg/kg 未満								
	CrI:WI(Han)系ラット (雄 6 例/群)	6、60 単回経口投与	60mg/kg 心拍数：高値 無影響量：6mg/kg								

3) 呼吸系に対する作用

試験項目	動物種 (性、動物数)	エンコラフェニブ 投与量 (mg/kg)	試験結果
呼吸系：呼吸数、1 回換気量、 分時換気量	CrI:WI(Han)系ラット (雄 5 例/群)	100 単回経口投与	影響なし 無影響量：100mg/kg

(3) その他の薬理試験

1) 各種分子標的に対する作用 (*in vitro*)⁶³⁾ (参考情報)

エンコラフェニブの各種分子標的に対する作用を 143 種類の G タンパク質共役型受容体 (GPCR)、トランスポーター、イオンチャネル、核内受容体及び酵素を用いて検討した結果、エンコラフェニブ 10 μ mol/L の濃度で 50% 以上阻害したのは PDE4D (IC₅₀ 値：4.4 μ mol/L) のみであった。

2. 毒性試験

単回及び反復投与毒性試験では、げっ歯類はラットを、非げっ歯類ではエンコラフェニブの *in vivo* 代謝物プロファイルがヒトと類似しているサルを使用した。

(1) **単回投与毒性試験** ⁶⁴⁾

げっ歯類では単回投与毒性試験を実施しなかったため、ラットを用いた小核試験に基づき急性毒性を評価した。また、非げっ歯類ではサルを用いて用量漸増による単回経口投与毒性試験を実施した。

動物種	性 (動物数)	投与経路	エンコラフェニブ投与量 (mg/kg)	概略の致死量
CrI:WI(Han)系ラット (小核試験)	雄 6 例/群	経口	200、1000、2000	>2000mg/kg
カニクイザル	雄 3 例/群	経口	50、100、200 (用量漸増法)	>200mg/kg

1) **小核試験** (ラット)

CrI:WI(Han)系ラット (雄 6 例/群) にエンコラフェニブを 200、1000、2000mg/kg で 1 日 1 回 2 日間反復経口投与したときの急性毒性を評価した。1000mg/kg 以上で最終投与日 (投与 2 日) の翌日に体重減少が認められたが、最高投与量である 2000mg/kg まで死亡例及び状態悪化例は認められず、一般状態にも変化はなかった。

以上より、ラットにおける単回経口投与による概略の致死量は 2000mg/kg を超える量と判断した。

2) **単回投与毒性試験** (サル)

カニクイザル (雄 3 例/群) にエンコラフェニブを 50、100、200mg/kg で用量漸増により 3~4 日間隔で単回経口投与したとき、100mg/kg 投与後約 35 分、200mg/kg 投与後約 1~3 時間に嘔吐が認められたが、最高投与量である 200mg/kg まで死亡例及び状態悪化例は認められなかった。

以上より、サルにおける単回経口投与による概略の致死量は 200mg/kg を超える量と判断した。

(2) **反復投与毒性試験** ⁶⁰⁾

ラット及びサルを用いて、3 ヶ月間までの経口投与による反復投与毒性試験を実施した。

動物種	投与期間	性 (動物数)	投与経路	エンコラフェニブ投与量 (mg/kg)	無毒性量
CrI:WI(Han)系ラット	1 ヶ月	雌雄 各 10 又は 16 例/群	経口	20、100、400	20mg/kg 未満
	3 ヶ月	雌雄 各 10 又は 16 例/群	経口	6、20、60	6mg/kg 未満
カニクイザル	1 ヶ月	雌雄 各 3 又は 5 例/群	経口	5、20、100	20mg/kg
	3 ヶ月	雌雄 各 4 又は 6 例/群	経口	20、60	20mg/kg

1) **1 ヶ月間反復投与毒性試験** (ラット)

CrI:WI(Han)系ラット (雌雄各 10 又は 16 例/群) にエンコラフェニブを 20、100、400mg/kg で 1 日 1 回 1 ヶ月間反復経口投与したとき、400mg/kg で投与 8 日以降に自発運動減少、消瘦、摂餌量の低値や体重減少を伴った死亡例及び切迫剖検例が認められた。最低投与量の 20mg/kg 以上で体重増加抑制、皮膚の扁平上皮過形成、過角化及び炎症細胞浸潤、精巣の精細管変性及び空胞化、精巣上体の重量低値を伴う精子減少、100mg/kg 以上で好中球数、リンパ球数及び好酸球数の高値、前胃の扁平上皮過形成及び過角化が認められた。

以上より、無毒性量は 20mg/kg 未満と判断した。

2) **3 ヶ月間反復投与毒性試験** (ラット)

CrI:WI(Han)系ラット (雌雄各 10 又は 16 例/群) にエンコラフェニブを 6、20、60mg/kg

で1日1回3ヵ月間反復経口投与したとき、6mg/kg以上で体重増加抑制、好酸球数の高値、皮膚の扁平上皮過形成及び過角化、精巣の精細管変性及び精巣上体の精子減少、20mg/kg以上で摂餌量の低値、精巣上体重量の低値、前胃の扁平上皮過形成及び過角化、60mg/kgで好中球数の高値及び精巣重量の低値が認められた。最高投与量の60mg/kgまで死亡例及び状態悪化例は認められず、回復性に乏しい重篤な毒性変化も認められなかった。

以上より、無毒性量は6mg/kg未満と判断した。

(「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照)

3) 1ヵ月間反復投与毒性試験 (サル)

カニクイザル(雌雄各3又は5例/群)にエンコラフェニブを5、20、100mg/kgで1日1回1ヵ月間反復経口投与したとき、100mg/kgで軟便、下痢、血便、嘔吐等の消化器症状、摂餌量の低値及び体重減少が認められた。最高投与量の100mg/kgまで死亡例及び状態悪化例は認められず、回復性に乏しい重篤な毒性変化も認められなかった。

以上より、無毒性量は20mg/kgと判断した。

4) 3ヵ月間反復投与毒性試験 (サル)

カニクイザル(雌雄各4又は6例/群)にエンコラフェニブを20、60mg/kgで1日1回3ヵ月間反復経口投与したとき、60mg/kgで嘔吐、流涎及び体重減少、また眼科学的検査及び病理組織学的検査で網膜黄斑部に滲出性の網膜剥離を示唆する変化が認められた。60mg/kgまで死亡例及び状態悪化例は認められず、回復性に乏しい重篤な毒性変化も認められなかった。

以上より、無毒性量は20mg/kgと判断した。

(「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照)

(3) 遺伝毒性試験 (in vitro、ラット)⁶⁵⁾

in vitro試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験を実施し、in vivo試験としてラットを用いた小核試験を実施した結果、いずれも陰性であった。

遺伝毒性試験	動物種	投与経路	エンコラフェニブ投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i>	in vitro	156.3~5000µg/plate	遺伝子突然変異誘発性を有しないと判断した。
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	in vitro	短時間処理： 25~600µg/mL (-S9mix) 25~700µg/mL (+S9mix) 連続処理： 5~150µg/mL (-S9mix)	染色体異常誘発性を有しないと判断した。
小核試験	Crl:WI(Han)系ラット	経口	200、1000、2000mg/kg	小核誘発性を有しないと判断した。

(4) がん原性試験

該当資料なし

〈参考〉

本剤は進行がん患者の治療を目的として開発した医薬品であることから、ICH S9ガイドラインに基づき、がん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁵⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本剤は進行がん患者の治療を目的として開発した医薬品であることから、ICH S9ガイドラインに基づき、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施せず、一般毒性試験で生殖器に対する影響を評価した。

ラットの反復投与毒性試験において雌性生殖器に対する影響はなかったが、雄では最低投与量である 6mg/kg から精巣の精細管変性及びこれに関連した精巣上体の精子減少や細胞残屑が認められた。なお、サル反復投与毒性試験では雌雄生殖器に対する影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)

CrI:WI(Han)系妊娠ラット (24 例/群) にエンコラフェニブを 0.5、5、20mg/kg で胎児器官形成期 (妊娠 6 日から 17 日) に 1 日 1 回反復経口投与し、妊娠 21 日に帝王切開して母動物の剖検及び胎児の観察を実施した。母動物では、いずれの投与量においても死亡例及び状態悪化例は認められず、一般状態、体重及び摂餌量に毒性学的意義のある変化は認められなかった。胚・胎児では、20mg/kg で体重の低値及び骨化遅延を示唆する変化が認められた。いずれの投与量においても催奇形性は認められなかった。以上より、ラットの母動物に対する一般毒性学的な無毒性量は 20mg/kg、胚・胎児発生に対する無毒性量は 5mg/kg と判断した。

(「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」及び「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

NZW 系妊娠ウサギ (20 例/群) にエンコラフェニブを 5、25、75mg/kg で胎児器官形成期 (妊娠 7 日から 20 日) に 1 日 1 回反復経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開して母動物の剖検及び胎児の観察を実施した。75mg/kg で母動物に摂餌の廃絶や消化器症状を伴う切迫剖検例、胚・胎児に体重の低値及び骨化遅延を示唆する変化が認められた。いずれの投与量においても催奇形性は認められなかった。以上より、ウサギの母動物に対する一般毒性学的な無毒性量及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 25mg/kg と判断した。

(「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」及び「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

〈参考〉

本剤は進行がん患者の治療を目的として開発した医薬品であることから、ICH S9 ガイドラインに基づき、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかった。

(6) 局所刺激性試験 (マウス、ウサギ)

NZW 系ウサギ (雄 3 例) の剃毛した胴体背部の皮膚に 1mL の水に混和した 0.5g のエンコラフェニブを塗布したとき、皮膚刺激性は認められなかった。⁶⁶⁾

一方、Balb/c 系マウス (雌 6 例/群) の両耳介背側にエンコラフェニブを 0.5、5、50% の濃度で 1 日 1 回 3 日間反復塗布したとき、50% の濃度で耳介重量の高値が認められ、5% 以下の濃度では刺激性を示唆する変化は認められなかった。⁶⁷⁾

以上より、エンコラフェニブは軽度な皮膚刺激性を有すると判断した。

(7) その他の毒性試験

1) 皮膚感作性試験 (マウス)⁶⁷⁾

Balb/c 系マウス (雌 6 例/群) の両耳介背側にエンコラフェニブを 0.5、5、50% の濃度で 1 日 1 回 3 日間反復塗布したとき、5% 以上の濃度で耳介リンパ節の軽度な腫大が認められたが、いずれの濃度でも一般状態、体重、耳介の肉眼的観察、耳介リンパ節重量及び耳介リンパ節細胞数にエンコラフェニブによる影響は認められなかった。

2) 光毒性試験 (*in vitro*)⁶¹⁾

培養哺乳類細胞 Balb/c 3T3 細胞に紫外線 A 波 (UVA) 照射下及び非照射下で 0.0589 ~ 185.18µmol/L の濃度 (8 段階) でエンコラフェニブを添加し、ニュートラルレッド (NR) の取り込みによる細胞生存率を求めた。細胞生存率に対するエンコラフェニブの IC₅₀ 値は UVA 照射下で 2.27µmol/L、非照射下で 185.18µmol/L を超える濃度であった。光毒性係数 (PIF) > 82 と算出され、光毒性陽性の判断基準 (PIF > 5) を上回

った。
以上より、エンコラフェニブは光毒性陽性と判断した。

(「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ビラフトビ®カプセル 50mg
 ビラフトビ®カプセル 75mg

劇薬、処方箋医薬品^{注)}
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：エンコラフェニブ 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

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：悪性黒色腫：ベムラフェニブ、ダブラフェニブメシル酸塩、トラメチニブジメチルスルホキシド付加物、ダカルバジン、イピリムマブ（遺伝子組換え）、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）、ニボルマブ（遺伝子組換え）

結腸・直腸癌：フルオロウラシル、イリノテカン塩酸塩水和物、セツキシマブ（遺伝子組換え）、レボホリナートカルシウム水和物、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）、ラムシルマブ（遺伝子組換え）、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩、レゴラフェニブ水和物、パニツムマブ（遺伝子組換え）、オキサリプラチン、ペバシズマブ（遺伝子組換え）、カペシタビン、テガフルール・ギメラシル・オテラシルカリウム

7. 国際誕生年月日

「米国」2018年6月27日

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

	ビラフトビ®カプセル 50mg	ビラフトビ®カプセル 75mg
製造販売承認年月日	2019年1月8日	2020年7月27日
承認番号	23100AMX00007000	30200AMX00747000
薬価基準収載年月日	2019年2月26日	2020年11月25日
販売開始年月日	2019年2月26日	2020年11月25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

①追加年月日：2020年11月27日

【効能又は効果】：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

【用法及び用量】：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

エニブとして 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。

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

(1) **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

10 年：2019 年 1 月 8 日～2029 年 1 月 7 日（希少疾病用医薬品）

(2) **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 年 10 ヶ月：2020 年 11 月 27 日～2026 年 9 月 26 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	包装総量	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 (13 桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード
ビラフトビ® カプセル 50mg	42 カプセル (PTP)	4291057M1029	4291057M1029	1266887010102	622668801
	60 カプセル (PTP)			1266887010101	
ビラフトビ® カプセル 75mg	42 カプセル (PTP)	4291057M2025	4291057M2025	1283761010101	622837601

14. 保険給付上の注意

医薬品医療機器等法上の効能・効果等の変更に伴う留意事項の一部改正等について（令和 2 年 11 月 27 日 保医発 1127 第 3 号） 抜粋

2 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(3) ビラフトビカプセル 50mg、同カプセル 75mg

① 本製剤の効能・効果に関連する注意において、「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。

② 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

本製剤の用法・用量に関連する注意において、「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。」とされているので、本剤とビニメチニブを併用する場合には、関連学会の最新のガイドライン等を踏まえ、併用する理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。その場合は、併用が必要とした判断に用いた情報（ECOG PS、転移臓器数、CRP 値等）を具体的に記載すること。

「使用薬剤の薬価（薬価基準）等の一部改正等について」（平成 31 年 2 月 25 日付け保医発 0225 第 9 号）の記の 2 の (3) より、下線部分が改訂

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 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：エンコラフェニブ）（2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2）
- 2) 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：エンコラフェニブ）（2020年11月27日承認、CTD2.6.2.2）
- 3) 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：ビニメチニブ）（2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2）
- 4) 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：ビニメチニブ）（2020年11月27日承認、CTD2.6.2.2）
- 5) 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ビニメチニブとの併用効果（社内資料）（2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2）
- 6) 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）
- 7) 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ビニメチニブとの併用効果（社内資料）（2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2）
- 8) 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）
- 9) 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）
- 10) 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）
- 11) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相（CLGX818X2101）試験成績（社内資料）（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.10、CTD2.7.2.2.1.2）
- 12) Delord JP, et al. Clin Cancer Res. 2017; 23: 5339-5348. (PMID: 28611198)
- 13) 小野薬品工業：海外第Ⅰb相/第Ⅱ相（CMEK162X2110）試験成績（社内資料）（2019年1月8日承認、CTD2.7.6.9、CTD2.7.2.2）
- 14) J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 9007)
- 15) 小野薬品工業：BRAF 遺伝子変異を有する mCRC 患者を対象とした国際共同第Ⅰb/Ⅱ相（CLGX818X2103）試験成績（社内資料）（2020年11月27日承認、CTD2.7.6.5）
- 16) Karoulia Z, et al. Nat Rev Cancer. 2017; 17: 676-691. (PMID: 28984291)
- 17) Samatar AA, Poulikakos PI. Nat Rev Drug Discov. 2014; 13: 928-942. (PMID: 25435214)
- 18) Lito P, Rosen N, Solit DB. Nat Med. 2013; 19: 1401-1409. (PMID: 24202393)
- 19) Alcalá AM, Flaherty KT. Clin Cancer Res. 2012; 18: 33-39. (PMID: 22215904)
- 20) Wan PT, et al. Cell. 2004; 116: 855-867. (PMID: 15035987)
- 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）
- 22) 小野薬品工業：MEK 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）
- 23) 小野薬品工業：ERK のリン酸化に対する阻害作用（社内資料：エンコラフェニブ）（2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2）
- 24) 小野薬品工業：MEK に対する阻害活性（社内資料：ビニメチニブ）（2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2）
- 25) 小野薬品工業：ERK のリン酸化に対する阻害作用（社内資料：ビニメチニブ）（2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2）
- 26) Das Thakur M, et al. Nature. 2013; 494: 251-255. (PMID: 23302800)
- 27) Shi H, et al. Cancer Discov. 2014; 4: 80-93. (PMID: 24265155)
- 28) Corcoran RB, et al. Cancer Discov. 2012;2:227-235. (PMID: 22448344)
- 29) Prahallad A, et al. Nature. 2012;483:100-103. (PMID: 22281684)
- 30) Hazar-Rethinam M, et al. Cancer Discov. 2018; 8: 417-427. (PMID: 29431697)
- 31) 小野薬品工業：変異型 BRAF、野生型 BRAF 及び CRAF に対する阻害活性（*in vitro*）（社内資料）（2019年1月8日承認、CTD2.6.2.2）

- 32) 小野薬品工業：RAF 以外のキナーゼに対する阻害作用 (*in vitro*) (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.2)
- 33) 小野薬品工業：ヒト悪性黒色腫細胞株 A375 移植マウスにおける腫瘍中 MEK 及び ERK リン酸化阻害作用 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.2)
- 34) 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)
- 35) 小野薬品工業：ヒト悪性黒色腫細胞株 Malme-3M 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)
- 36) 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)
- 37) 小野薬品工業：ヒト CRC 細胞株に対する増殖抑制作用 (セツキシマブとの併用) (社内資料) (2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.6.2.2)
- 38) 小野薬品工業：海外第 I 相 (ARRAY-818-102) 試験成績 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.1、CTD2.7.1.2)
- 39) 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、CTD2.7.2.2.1.2)
- 40) 小野薬品工業：海外第 I 相 (ARRAY-818-105) 試験成績 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.18、CTD2.7.2.2.1.2)
- 41) 小野薬品工業：海外マスマバランス (CLGX818A2101) 試験成績 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.6)
- 42) 小野薬品工業：エンコラフェニブの母集団薬物動態解析 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.3)
- 43) 小野薬品工業：母集団薬物動態解析 (社内資料) (2020 年 11 月 27 日承認、CTD2.7.2.3)
- 44) 小野薬品工業：ラットにおける組織分布 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.4.4)
- 45) 小野薬品工業：生殖発生毒性試験 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.6.6)
- 46) 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、CTD2.7.2.2)
- 47) 小野薬品工業：*In vitro* 代謝 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2、CTD2.7.2.3)
- 48) 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、CTD2.7.2.2、CTD2.7.2.3)
- 49) 小野薬品工業：CYP 阻害作用 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2)
- 50) 小野薬品工業：UGT1A1 阻害作用 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2)
- 51) 小野薬品工業：CYP 誘導作用 (1) (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2)
- 52) 小野薬品工業：CYP 誘導作用 (2) (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2)
- 53) 小野薬品工業：血漿中の主な代謝物 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.3)
- 54) 小野薬品工業：トランスポーター基質検討 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2)
- 55) 小野薬品工業：排出トランスポーター阻害作用 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2)
- 56) 小野薬品工業：肝取込みトランスポーター阻害作用 (1) (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2)
- 57) 小野薬品工業：肝取込みトランスポーター阻害作用 (2) (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2)
- 58) 小野薬品工業：腎取込みトランスポーター阻害作用 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.2.2)
- 59) 小野薬品工業：肝機能障害患者における海外第 I 相 (ARRAY-818-101) 試験成績 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.7.6.13、CTD2.7.2.2.1.2)
- 60) 小野薬品工業：ラット/サルでの反復投与毒性試験 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.6.3)
- 61) 小野薬品工業：*In vitro* 光毒性試験 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.6.8)
- 62) 小野薬品工業：安全性薬理試験 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.4)
- 63) 小野薬品工業：*In vitro* 副次的薬理試験 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.2.3)
- 64) 小野薬品工業：ラット/サルでの単回投与毒性試験 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.6.1)
- 65) 小野薬品工業：遺伝毒性試験 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.6.4)
- 66) 小野薬品工業：ウサギの局所刺激性試験 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.6.7)
- 67) 小野薬品工業：マウスの皮膚感作性試験 (社内資料) (2019 年 1 月 8 日承認、CTD2.6.6.8)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況（2020年10月現在）

本邦の添付文書の「4. 効能又は効果」、「6. 用法及び用量」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、欧州添付文書の記載とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

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〉

ビメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 450mg 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。

〈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。

国名	販売名 〔承認年月日〕	会社名	効能又は効果	用法及び用量	剤型・ 含量
米国	BRAFTOVI® 〔2018/6/27〕	Array BioPharma 社	BRAF V600E もしくは BRAF V600K 変異陽性の 切除不能又は転移性の 悪性黒色腫 (MEKTOVI®錠との併用 療法)	疾患進行又は許容できな い毒性が発現しないかぎ り、450mg を 1 日 1 回経 口投与 (MEKTOVI®錠との併用 療法)	硬ゼラチ ンカプセル： ・75mg
			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 (ERBITUX®注射液との 併用療法)	疾患進行又は許容できな い毒性が発現しないかぎ り、300mg を 1 日 1 回経 口投与 (ERBITUX®注射液との 併用療法)	
欧州 ※1	Braftovi 50 mg hard capsules Braftovi 75 mg hard capsules 〔2018/9/20〕	Pierre Fabre Médicament 社	BRAF V600 変異陽性の 切除不能又は転移性の悪 性黒色腫 (MEKTOVI®錠との併用 療法)	450mg (75mg を 6 カプ セル) を 1 日 1 回投与 (MEKTOVI®錠との併用 療法)	硬カプセル： ・50mg ・75mg
			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 (ERBITUX®注射液との 併用療法)	疾患進行又は許容できな い毒性が発現しないかぎ り、300mg を 1 日 1 回経 口投与 (ERBITUX®注射液との 併用療法)	

※1：EU加盟27カ国、イギリス、リヒテンシュタイン、アイスランド及びノルウェー

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦の添付文書の「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り、米国添付文書、欧州添付文書の記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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27倍に相当する用量で胎児体重の低値、骨化遅延又は骨格変異、ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の180倍に相当する用量で胎児体重の低値、骨化遅延が認められた。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年4月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on its mechanism of action, BRAFTOVI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>]. There are no available clinical data on the use of BRAFTOVI during pregnancy. In animal reproduction studies, encorafenib produced embryo-fetal developmental changes in rats and rabbits and was an abortifacient in rabbits at doses greater than or equal to those resulting in exposures approximately 26 (in the rat) and 178 (in the rabbit) times the human exposure at the clinical dose of 450 mg, with no clear findings at lower doses (see <i>Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> In reproductive toxicity studies, administration of encorafenib to rats during the period of organogenesis resulted in maternal toxicity, decreased fetal weights, and increased incidence of total skeletal variations at a dose of 20 mg/kg/day (approximately 26 times the human exposure based on area under the concentration-time curve [AUC] at the recommended clinical dose of 450 mg once daily). In pregnant rabbits, administration of encorafenib during the period of organogenesis resulted in maternal toxicity, decreased fetal body weights, increased incidence of total skeletal variations and increased post-implantation loss, including total loss of pregnancy at a dose of 75 mg/kg/day (approximately 178 times the human exposure based on AUC at the recommended clinical dose of 450 mg once daily). While formal placental transfer studies have not been performed, encorafenib exposure in the fetal plasma of both rats and rabbits was up to 1.7% and 0.8%, respectively, of maternal exposure.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of encorafenib or its metabolites in human milk or the effects of encorafenib on the breastfed infant, or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions from</p>

<p>米国の添付文書 (2020年4月)</p>	<p>BRAFTOVI in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with BRAFTOVI and for 2 weeks after the final dose.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Pregnancy Testing</u> Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating BRAFTOVI [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><u>Contraception</u> BRAFTOVI can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><i>Females</i> Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with BRAFTOVI and for 2 weeks after the final dose. Counsel patients to use a non-hormonal method of contraception since BRAFTOVI has the potential to render hormonal contraceptives ineffective [see <i>Drug Interactions (7.2)</i>].</p> <p><u>Infertility</u></p> <p><i>Males</i> Based on findings in male rats at doses approximately 13 times the human exposure at the 450 mg clinical dose, use of BRAFTOVI may impact fertility in males [see <i>Nonclinical Toxicology (13.1)</i>].</p>
<p>欧州の添付文書 (2020年6月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Women of childbearing potential / Contraception in females</u> Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment with encorafenib and for at least 1 month following the last dose. Encorafenib may decrease the efficacy of hormonal contraceptives (see section 4.5). Therefore, female patients using hormonal contraception are advised to use an additional or alternative method such as a barrier method (e.g. condom) during treatment with encorafenib and for at least 1 month following the last dose.</p> <p><u>Pregnancy</u> There are no data from the use of encorafenib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Encorafenib is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. If encorafenib is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking encorafenib, the patient should be informed of the potential hazard to the foetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether encorafenib or its metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue encorafenib therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the mother.</p> <p><u>Fertility</u> There are no data on the effects of encorafenib on fertility in humans. Based on findings in animals, the use of encorafenib may impact fertility in males of reproductive potential (see section 5.3). As the clinical relevance of this is unknown, male patients should be informed of the potential risk for impaired spermatogenesis.</p>

(2) **小児等への投与に関する海外情報**

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、欧州添付文書の記載とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年4月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of BRAFTOVI have not been established in pediatric patients.
欧州の添付文書 (2020年6月)	4.2 Posology and method of administration <i><u>Special populations</u></i> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of encorafenib have not yet been established in children and adolescents. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

粉碎して投与する方法は承認された用法・用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉碎した製品での臨床試験、薬物動態、有効性、安全性等のデータはない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法・用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、有効性、安全性等のデータはない。

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表紙に記載の問合せ窓口に個別に照会すること。

2. 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

医療従事者向け資料：適正使用ガイド

関連資料掲載ページ

小野薬品工業株式会社：医療関係者向けホームページ

<https://www.ono-oncology.jp/medical/products/braftovi-mektovi/braftovi/report/>

