

審議結果報告書

平成 26 年 12 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ゼルボラフ錠240mg
[一 般 名] ベムラフェニブ
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 4 月 9 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 11 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

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

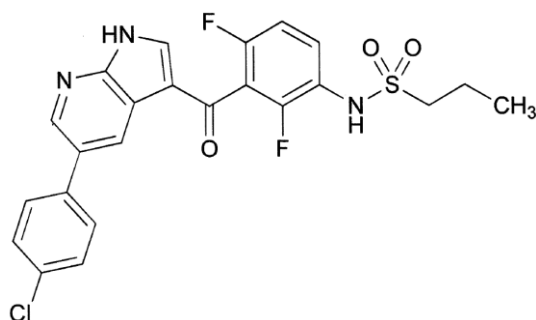
審査報告書

平成 26 年 11 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ゼルボラフ錠 240mg
[一 般 名]	ベムラフェニブ
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 4 月 9 日
[剤形・含量]	1 錠中にベムラフェニブ 240mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式 : $C_{23}H_{18}ClF_2N_3O_3S$

分子量 : 489.92

化学名 :

(日本名) *N*-{3-[5-(4-クロロフェニル)-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-3-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}プロパン-1-スルホンアミド

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

[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (指定番号 : (24 薬) 第 287 号、平成 24 年 9 月 13 日付け薬食審査発 0913 第 5 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 26 年 11 月 13 日

[販 売 名] ゼルボラフ錠 240mg

[一 般 名] ベムラフェニブ

[申 請 者 名] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 4 月 9 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、皮膚有棘細胞癌、皮膚有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍、皮膚障害、過敏症、QT/QTc 間隔延長、光線過敏症、肝機能障害、眼障害（ブドウ膜炎等）及び骨髄抑制については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

[用法・用量] 通常、成人にはベムラフェニブとして 1 回 960mg を 1 日 2 回経口投与する。

[承認条件]

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

審査報告 (1)

平成 26 年 10 月 2 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ゼルボラフ錠 240mg
[一 般 名]	ベムラフェニブ
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 4 月 9 日
[剤形・含量]	1 錠中にベムラフェニブ 240mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	BRAF ^{V600} 遺伝子変異を有する悪性黒色腫
[申請時用法・用量]	通常、成人にはベムラフェニブとして 1 回 960mg を 1 日 2 回経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

v-raf マウス肉腫ウィルス癌遺伝子産物ホモログ B1（以下、「BRAF」）遺伝子がコードするタンパクはセリン/スレオニンキナーゼであり、コドン 600 のアミノ酸であるバリンが変異した BRAF（以下、「BRAF V600 変異」）は、悪性黒色腫の約 50%に認められることが報告されている（Nature 2002; 417: 949-54）。BRAF は、V600 変異により恒常的に活性化され、下流の細胞外シグナル調節キナーゼ（以下、「ERK」）及び分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ（以下、「MAPK」）/ERK キナーゼ（以下、「MEK」）を活性化することで、細胞に異常増殖等を引き起こすと考えられている。

ベムラフェニブ（以下、「本薬」）は、F.Hoffmann-La Roche 社及び米国 Plexxikon 社により創製された低分子化合物であり、BRAF V600 変異型のセリン/スレオニンキナーゼを阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、F.Hoffmann-La Roche 社及び米国 Plexxikon 社により、進行固形癌患者を対象として、■■■■ 年 ■■ 月から第 I 相試験（PLX06-02 試験）が実施された。また、化学療法未治療の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象として、2010 年 1 月から第 III 相試験（NO25026 試験）が実施された。

NO25026 試験成績を主要な試験成績として、米国及び EU では、それぞれ 2011 年 4 月及び 5 月に本薬の製造販売承認申請が行われ、米国では 2011 年 8 月に「ZELBORAF is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E mutation as detected by an FDA-approved test.」、EU では 2012 年 2 月に「Vemurafenib is indicated in monotherapy for the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma.」を効能・効果として承認された。

なお、2014 年 9 月時点において、本薬は悪性黒色腫に関する効能・効果にて、86 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象として、2012 年 9 月から第 I / II 相試験（JO28178 試験）が実施された。

今般、2014 年 4 月に NO25026 試験成績を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は「BRAF^{V600} 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」を予定される効能又は効果として、2012 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（24 薬）第 287 号）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は、白色の粉末又は塊のある粉末であり、性状、融点、酸解離定数、分配係数、溶解性、吸湿性及び結晶多形について検討されている。原薬の結晶多形として、4 種類の [] ([]、 []、 [] 及び [] 形結晶)、12 種類の [] ([]～ [] 及び []～ [] 形結晶) 及び [] が確認されているが、実生産における製造方法では、 [] の中で熱力学的に最も安定である II 形結晶が生成され、安定性試験においても II 形結晶として存在することが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル（以下、「UV」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-及び ¹³C-NMR）及び質量スペクトルにより確認されている。

2) 製造方法

原薬は、 []、 []、 [] 及び [] を出発物質として合成される。

重要工程として、 []^{*1}、 []^{*2} 及び ベムラフェニブの合成工程が設定されている。また、重要中間体として、 []^{*1}、 []^{*3} 及び []^{*2} が管理されている。

*1 : []
*2 : []
[]
*3 : []
[]

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び高速液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、純度試験（重金属、類縁物質（*類縁物質A^{*1}（HPLC）、*類縁物質B^{*2}、*類縁物質C^{*3}、*類縁物質D^{*4}、*類縁物質E^{*5} 及び未知類縁物質（HPLC））、残留溶媒（ [] 及び [] （ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」））、 [] （GC））、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

*1 : []
*2 : []
*3 : []
*4 : []
*5 : []
[]

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：6 ロット	30℃	[] %RH	低密度 ポリエチレン袋 ＋金属ドラム	36 カ月
	実生産スケール：3 ロット				[] カ月
加速試験	実生産スケール：3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、低密度ポリエチレン袋に入れ、これを金属ドラムに入れて室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、実生産スケール 3 ロットの長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中にベムラフェニブ 240mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース及びオパドレイ II ピンクが添加剤として含まれる。

原薬の結晶多形のうち II 形結晶は、水性溶媒中での溶解性が低く、製剤に II 形結晶が含まれることにより経口投与時のバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）の低下が懸念されたことから、製剤の BA を向上させるための検討が行われた。初期製剤では原薬を I 形結晶とし、[] として用いられたが、海外第 I 相試験（PLX102-01P 試験）において、[] の原薬からなる [] を用いた製剤では、初期製剤と比較して BA が向上することが確認されたことから、臨床開発製剤として [] の原薬からなる [] を用いた製剤が選択された。

2) 製造方法

i) []

[] は、[] の製造、粉碎、包装・表示及び保管・試験からなる工程により製造される。重要工程は、[] の製造工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

* : []

ii) 製剤

製剤は、予混合、[]、混合、最終混合、打錠、コーティング、包装・表示及び保管・試験からなる工程により製造される。重要工程は、[]、[] 及び [] 工程とされ、[] 及び [] 工程には、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 管理

i) []

[] の規格及び試験方法として、性状、確認試験（IR 及び HPLC）、含量、純度試験（重金属、類縁物質（*類縁物質 B*¹、*類縁物質 C*²、*類縁物質 D*³、*類縁物質 E*⁴、*類縁物質 F*⁵ 及び未知類縁物質（HPLC）、*類縁物質 G*⁶（HPLC））、残留溶媒（GC）、[]（HPLC）、水分、強熱残分、粒度、物理的形状（粉末 X 線回折測定法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

*1 : []

*2 : []

*3 : []

*4 : []

*5 : []

*6 : []

ii) 製剤

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC 及び UV）、純度試験（類縁物質（HPLC））、水分、製剤均一性（質量偏差試験）、微生物限度、溶出性、物理的形状（粉

末 X 線回折測定法）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 安定性

i)

の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、は光に不安定であった。

の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：8 ロット	30℃	%RH	低密度 ポリエチレン袋 + 金属ドラム	36 カ月
加速試験	パイロットスケール：8 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、の有効期間は、低密度ポリエチレン袋に入れ、これを金属ドラムに入れて遮光し室温保存するとき、カ月と設定された。

ii) 製剤

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	24 カ月
		30℃	%RH		
加速試験	実生産スケール：3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（/アルミニウム/及び）に包装し、室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験はカ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 原薬の管理戦略について

申請者は、の原薬からなるを用いた製剤では、初期製剤と比較して BA が向上したこと等から、BA の向上において製剤中の原薬の結晶形をに維持することが重要である旨を説明している。機構は、製剤中の原薬をとして維持するための管理戦略について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

及びの場合に原薬をとして維持することが困難となるため、製剤の製造工程では、工程においてを用い、また、工程においてをとし、かつを管理するために値を工程管理項目として設定している。さらに、及び製剤の製造工程ではⅡ形結晶以外の結晶多形が生成される可能性は極めて低いこと等を踏まえ、の製造工程においてⅡ形結晶の含量を工程内で確認し、かつ及び製剤の規格試験においてⅡ形結晶の含量を確認することにより原薬をとして管理している。

以上より、製剤中の原薬は、として適切に管理されていると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 新添加剤について

本製剤には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤であるヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルが配合されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルについては、日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2) 安全性について

機構は、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステルについて、提出された資料における検討の結果から、製造販売承認申請された製剤の使用量で安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

腫瘍細胞を移植したマウスを用いた試験では2%ヒドロキシプロピルセルロース、及び安全性薬理試験ではコーン油が溶媒として用いられた。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 各種キナーゼに対する阻害作用（報告書1041081、1041080、1041139、1040741、1042026）

v-raf マウス肉腫ウィルス癌遺伝子産物ホモログ B1（以下、「BRAF」）遺伝子がコードするタンパクはセリン/スレオニンキナーゼであり、野生型及びそのコドン 600 のアミノ酸であるバリンが変異した BRAF（以下、「BRAF V600 変異」）等の変異型（V600E、V600A、V600D、V600G、V600K、V600M、V600R、K601E、T599I、F595L、E586K、G464V 及び G469A）を含む 284 種のキナーゼ（組換えタンパク）のリン酸化に対するベムラフェニブ（以下、「本薬」）の阻害作用が、³³P 標識した ATP からの標識リン酸基の転移を測定する方法（下表、左）又は蛍光共鳴エネルギー転移(FRET)法（下表、右）により検討された。IC₅₀ 値が 200nmol/L 未満であったキナーゼの IC₅₀ 値は、下表のとおりであった。

各種キナーゼ（組換えタンパク）のリン酸化に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	キナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
BRAF 野生型	133	39±3.6	BRAF 野生型	19	110±47
BRAF V600E	136	8±0.5	BRAF V600E	24	44±7
CRAF	121	16±1.6		79	9±1
SRMS	2	18、18		74	9.9±1
ACK1	1	19	BRAF V600A	3	27±7
ARAF	2	22、38		8	14±2
MAP4K5	2	39、67	BRAF V600D	2	5、6
FGR	2	62、63	BRAF V600G	7	8±1
			BRAF V600K	1	110
				8	7±1
			BRAF V600M	3	13±3
				11	7±2
			BRAF V600R	1	34
				8	9±1
			BRAF K601E	1	68
				8	11±2
			BRAF T599I	12	31±7
			BRAF F595L	2	53、56

キナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)	キナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
			BRAF E586K	2	42、51
			BRAF G464V	2	2、3
			BRAF G469A	2	7、7
			CRAF	8	44±8

平均値±標準誤差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)

2) BRAF V600 変異を有する細胞株におけるリン酸化阻害作用 (報告書 1037755、1041082)

BRAF V600 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 Colo829 (BRAF V600E 変異)、LOX (BRAF V600E 変異)、WM2664 (BRAF V600D 変異) 及び WM1341D (BRAF V600R 変異) 細胞株を用いて、BRAF の下流の細胞外シグナル調節キナーゼ (以下、「ERK」) キナーゼ (以下、「MEK」) 及び ERK のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、本薬 (50~30,000nmol/L) は、いずれの細胞株においても MEK 及び ERK のリン酸化を濃度依存的に阻害した。一方、BRAF 野生型のヒト悪性黒色腫由来 CHL-1 細胞株においては、本薬は 50 及び 240nmol/L で MEK 及び ERK のリン酸化にほとんど影響を及ぼさず、1,200~30,000nmol/L で MEK 及び ERK のリン酸化を亢進した。また、BRAF 野生型で神経芽細胞腫ラット肉腫ウィルス癌遺伝子ホモログ (以下、「NRAS」) 遺伝子がコードするタンパクに変異 (NRAS Q61R 変異) を有するヒト悪性黒色腫由来 SK-MEL-2 細胞株において、本薬は 10,000 及び 30,000nmol/L で MEK のリン酸化を阻害したが、300 及び 1,100nmol/L で亢進した。なお、CHL-1 細胞株において、本薬 1,200~30,000nmol/L で MEK 及び ERK のリン酸化が亢進した理由は不明であると、申請者は説明している。

BRAF 野生型又は V600E 変異を有する細胞株における ERK のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、免疫組織化学染色法により検討され、IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

BRAF 野生型又は V600 変異を有するヒト腫瘍由来細胞株における ERK のリン酸化阻害作用

細胞株	由来	BRAF	RAS	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
A375	悪性黒色腫	V600E	野生型	11
Colo829	悪性黒色腫	V600E	野生型	16
SK-MEL-2	悪性黒色腫	野生型	NRAS Q61R	> 40,000
Colo205	結腸癌	V600E	野生型	32
SW620	結腸癌	野生型	KRAS G12V	> 40,000

n=1、KRAS : カーステンラット肉腫ウィルス癌遺伝子ホモログ

LOX 細胞株を皮下移植した胸腺欠損マウス (以下、「ヌードマウス」) に本薬 100mg/kg を単回経口投与し、2、4、8 及び 24 時間後の腫瘍内の MEK 及び ERK のリン酸化の阻害の程度をウェスタンブロット法により検討し、同時点での本薬の血漿中濃度と比較した。その結果、腫瘍内の MEK 及び ERK のリン酸化の阻害の程度と本薬の血漿中濃度との間に相関性が認められた。

3) BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫由来細胞株における増殖抑制作用 (報告書 1041086、1037755、Cancer Res 2012; 72: 779-89 [参考資料])

i) *in vitro*

BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する本薬の増殖阻害作用が ATP 量を指標に検討され、IC₅₀ 値は下表のとおりであった。

ヒト悪性黒色腫及び腎細胞由来細胞株に対する増殖抑制作用

細胞株	由来	BRAF	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
A375	悪性黒色腫	V600E	550
WM2664	悪性黒色腫	V600D	420
Colo829	悪性黒色腫	V600E	81
HEK293T	胎児腎臓	野生型	19,000

n=1

ii) *in vivo* :

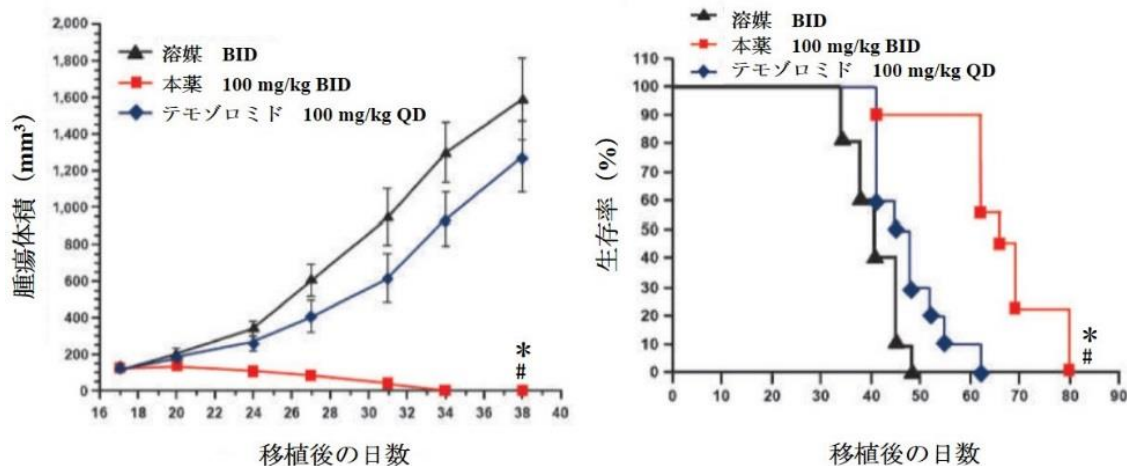
①LOX 細胞株

LOX (BRAF V600E 変異型) 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 100mm³ となった移植後第 5 又は 6 日目から、本薬 1 回 12.5、25 及び 75mg/kg が 1 日 2 回 (以下、「BID」)、11~13 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、いずれの群においても溶媒群と比較して、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用及び生存期間の延長が認められた。

②Colo829 細胞株

Colo829 (BRAF V600E 変異型) 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 119~131mm³ となった移植後第 17 日目から、本薬 100mg/kg が BID、21 日間連日経口投与され、腫瘍体積が算出された。なお、対照として溶媒又はテモゾロミド 1 回 100mg/kg が 1 日 1 回 (以下、「QD」) 5 日間連日腹腔内投与された。

その結果、溶媒群及びテモゾロミド群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用 (下図、左) 及び生存期間の延長 (下図、右) が認められた。



本薬の腫瘍増殖抑制作用及び生存期間に対する作用 (Colo829細胞株)

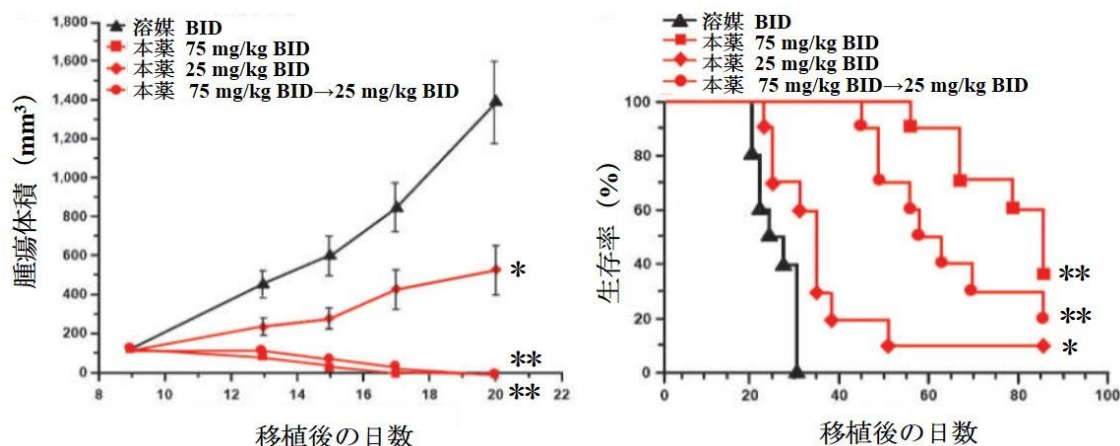
左図: 平均値±標準誤差、n=10、*; 溶媒群に対してp<0.001、#; テモゾロミド群に対してp<0.001 (いずれもBonferroni t-検定)。

右図: n=10、*; 溶媒群に対してp=0.0008、#; テモゾロミド群に対してp=0.0004 (いずれもlog-rank検定)、腫瘍体積が2,000mm³に到達した時点又は体重が20%以上減少した時点で安楽死された。

③A375 細胞株

A375 (BRAF V600E 変異型) 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 122~124mm³ となった移植後第 9 日目から、本薬が以下のとおり投与され、腫瘍体積が算出された。なお、溶媒群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用 (下図、左) 及び生存期間の延長 (下図、右) が認められた。

- 25mg/kg BID、11 日間連日経口投与。
- 75mg/kg BID、11 日間連日経口投与。
- 75mg/kg BID、7 日間連日経口投与された後に、25mg/kg BID、4 日間連日経口投与。



本薬の腫瘍増殖抑制作用及び生存期間に対する作用 (A375細胞株)

左図：平均値±標準誤差、n=10、*；溶媒群に対して $p=0.002$ 、**；溶媒群に対して $p<0.001$ （いずれも Bonferroni t-検定）。

右図：n=10、*；溶媒群に対して $p=0.0098$ 、**；溶媒群に対して $p<0.0001$ （いずれも log-rank 検定）、腫瘍体積が $2,000\text{mm}^3$ に到達した時点又は体重が20%以上減少した時点で安楽死された。

(2) 副次的薬理試験

1) 皮膚有棘細胞癌の誘発作用（報告書1037653、1044765）

本薬を投与した悪性黒色腫患者で、皮膚有棘細胞癌（以下、「cuSCC」）の発現が報告されていること（N Engl J Med 2010; 363: 809-19）、及び cuSCC 由来の組織において、ハーペウイルス肉腫ウィルス癌遺伝子産物ホモログ（以下、「HRAS」）Q61L 変異等が報告されていること（N Engl J Med 2012; 366: 207-15）から、本薬の cuSCC 誘発作用が検討され、以下の結果が得られた。

- ヒト外陰部類上皮癌由来 A431（HRAS 野生型、BRAF 野生型）細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いた検討において、本薬の腫瘍増殖亢進作用が認められた。
- マウス cuSCC 由来 B9（HRAS Q61L 変異、BRAF 野生型）細胞株、及び Q61L 変異型を発現する HRAS 遺伝子を強制発現させた A431 細胞株（上皮細胞増殖因子受容体（以下、「EGFR」）遺伝子が増幅している）の増殖に対する本薬の影響が検討され、両細胞株ともに本薬による腫瘍増殖亢進作用が認められた。
- マウス線維芽細胞由来 NIH3T3（HRAS 野生型、BRAF 野生型）細胞株に Q61L 変異型を発現するヒト HRAS 遺伝子を強制発現させた細胞株の増殖に対する本薬（0、0.2 及び $1\mu\text{mol/L}$ ）の影響が検討され、ベクターのみを導入した細胞株では本薬の添加の有無に係わらず増殖が認められなかったのに対し、Q61L 変異型を発現する細胞株では本薬の添加により増殖が認められた。

2) 受容体等に対する阻害作用（報告書1041083）

63 種の神経伝達物質受容体、ホルモン受容体、イオンチャネル等に対する本薬（ $10\mu\text{mol/L}$ ）の阻害作用が検討された。本薬の阻害率はいずれの受容体等に対しても 24%未満であった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（報告書 1026179）

ラット（6 例/群）に本薬（30、100 及び $1,000\text{mg/kg}$ ）が単回経口投与され、一般状態及び

運動活動性に対する影響が検討された。その結果、中枢神経系に及ぼす本薬の影響は認められなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響

i) hERG 電流に及ぼす影響 (報告書 1040807)

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (以下、「hERG」) を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、本薬の hERG カリウム電流に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬は、hERG カリウム電流を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ 値は 1.24μmol/L であった。

ii) イヌ心臓プルキンエ線維の活動電位に及ぼす影響 (報告書 1040810)

イヌ心室から摘出したプルキンエ線維を用いて、膜活動電位 (以下、「AP」) に対する本薬の影響として、60 及び 90% の再分極までの AP 持続時間、最大脱分極速度、活動電位振幅及び静止期膜電位が検討された。その結果、本薬投与による影響は、8μmol/L まで認められなかった。

iii) 血圧及び心電図に及ぼす影響 (報告書 1040811、10164、11260)

イヌ (4 例/群) に本薬 (30、100 及び 1,000mg/kg) が、2 日間の休薬期間をはさんで、用量漸増的に単回経口投与され、動脈圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。イヌ (QD 投与試験: 10 例/群、BID 投与試験: 18 例/群) を用いた反復経口投与毒性試験においても、心電図に及ぼす本薬投与 (30、150 及び 450mg/kg QD 投与、並びに 75 及び 150mg/kg BID 投与) の影響は認められなかった。しかしながら、最大投与量 (1,000mg/kg) における単回投与試験の推定 C_{max} (21μg/mL) 及び QD 反復投与試験の 90 日目における定常状態 C_{max} (45μg/mL) は、本薬の臨床用量である 960mg BID 投与された患者の C_{max} (73μg/mL) よりも低値であった。

申請者は、本薬をイヌに経口投与した試験 (報告書 1041531、1040817) において、初回投与時の C_{max} 及び AUC は 600mg/kg までは投与量の増加に伴い増加したものの、600mg/kg/日と 1,000mg/kg/日ではほぼ同程度の値を示したことから、1,000mg/kg/日においては曝露量が飽和していると考え、臨床曝露量と比較して十分に高い用量を設定しなかった旨を説明している。また、上記の結果に加えて、臨床試験において QTc 間隔延長が認められていること (「4. (iii) <審査の概略> (3) 5) QT/QTc 間隔延長」の項参照) から、当該リスクについては、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する旨を申請者は説明している。

3) 呼吸系に及ぼす影響 (報告書 1026178)

ラット (8 例/群) に本薬 (30、100 及び 1,000mg/kg) が単回経口投与され、呼吸数、1 回呼吸量及び分時換気量に及ぼす影響が検討された結果、本薬投与による影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、BRAF V600変異を有する悪性黒色腫に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

(1) 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、BRAF V600変異を有する悪性黒色腫に対する本薬の有効性について、以下のよう

に説明している。
BRAF V600 変異は、悪性黒色腫の約 50% に認められることが報告されており (Nature 2002; 417: 949-54)、V600 変異によりセリン/スレオニンキナーゼである BRAF は恒常的に活性化され、下流の MEK 及び ERK を活性化することで、細胞に異常増殖等を引き起こすと考えられている。

本薬は、BRAF V600変異型（V600E、V600A、V600D、V600G、V600K、V600M及びV600R）に対して選択的に阻害活性を示す阻害剤であり（「＜提出された資料の概略＞（1）1）各種キナーゼに対する阻害作用」の項参照）、BRAF V600変異型のセリン/スレオニンキナーゼを阻害することで、下流のMEK及びERKのリン酸化を阻害し、BRAF V600変異によって異常増殖している腫瘍細胞の増殖を抑制する（「＜提出された資料の概略＞（1）2）BRAF V600変異を有する細胞株におけるリン酸化阻害作用」及び「＜提出された資料の概略＞（1）3）BRAF V600変異を有する悪性黒色腫由来細胞株における増殖抑制作用」の項参照）。

なお、BRAF V600E 以外の V600 変異（V600A、V600D、V600G、V600K、V600M 及び V600R）を有する悪性黒色腫に対する本薬の有効性について、当該変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株を移植したマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用に関する検討結果は得られていないものの、本薬は BRAF V600E 以外の V600 変異型に対しても V600E 変異型と同程度のセリン/スレオニンキナーゼ阻害作用を示すこと（「＜提出された資料の概略＞（1）1）各種キナーゼに対する阻害作用」の項参照）から、V600E 変異を有する悪性黒色腫と同様に有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

上記の申請者の説明について、本薬は BRAF 野生型、CRAF、ARAF、SRMS、ACK1 等に対しても BRAF V600 変異型に対してと同程度の阻害作用を示しており、本薬は BRAF V600 変異型に対して選択的に阻害活性を示す旨の説明は適切ではないと考えるものの、概ね了承した。

（2）本薬投与によるcuSCCを含む二次性悪性腫瘍の発現について

申請者は、本薬投与による cuSCC を含む二次性悪性腫瘍の発現（「＜提出された資料の概略＞（2）1）皮膚有棘細胞癌の誘発作用」の項参照）について、以下のように説明している。

本薬は、RAS 等が活性化され形質転換した細胞に対して、細胞分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ（以下、「MAPK」）シグナル伝達経路を活性化することにより、細胞増殖を亢進することが報告されており（Nature 2010; 464: 427-31、Nature 2010; 464: 431-6）、当該機序により、本薬は cuSCC を誘発すると考えられる（Nat Rev Clin Oncol 2013; 10: 390-9）。なお、悪性黒色腫患者の cuSCC 組織の遺伝子解析の結果、患者の約 60%で RAS 変異（HRAS Q61L、HRAS G12V/D 等）が認められている（N Engl J Med 2012; 366: 207-15）。

また、RAS の活性化には、RAS 遺伝子の変異以外に、受容体チロシンキナーゼ（以下、「RTK」）である血小板由来増殖因子受容体（PDGFR） β やインスリン様成長因子 1 受容体（IGF-1R）の過剰発現の関与も報告されており（Melanoma-from early detection to treatment（INTECH, 2013, Croatia））、RAS の活性化は皮膚以外の組織でも起こる可能性があるため、本薬投与により皮膚以外の部位に二次性悪性腫瘍が発現する可能性は否定できないと考える。なお、現在までに、本薬投与により、海外臨床試験において皮膚以外の扁平上皮癌の発現（「4. （iii）＜審査の概略＞（3）2）②cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍（基底細胞癌等）」の項参照）、及び RAS 遺伝子変異を有する慢性骨髄単球性白血病の進行（N Engl J Med 2012; 367: 2316-21）が認められている。

以上より、本薬投与により cuSCC 等の二次性悪性腫瘍が発現する可能性があるため、添付文書等により医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える（4. （iii）＜審査の概略＞（3）2）二次性悪性腫瘍（cuSCC、基底細胞癌等）」の項参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、ラット及びイヌにおいて検討された。ま

た、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

(1) 吸収

1) 単回投与

雄性ラットに本薬 1.93mg/kg を単回静脈内投与又は 12.8 若しくは 30.0mg/kg を単回経口投与、雄性イヌに本薬 1.71mg/kg を単回静脈内投与又は 100mg を単回経口投与し、血漿中未変化体濃度が検討された（下表）。本薬のバイオアベイラビリティはラット及びイヌでそれぞれ 10～11%及び 40.3%であった。

本薬の PK パラメータ（雄性ラット及びイヌ、単回静脈内又は経口投与）

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	n	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
ラット	静脈内	1.93	5	2.70±0.74	—	—	25.9±9.4	1.44±0.73	0.247±0.031
		12.8	3	5.07±3.50	2.67±1.15	2.05±0.57	19.2±8.5	—	—
	経口	30.0	3	3.42±0.91	4.00±0.00	4.57±1.42	52.7±15.7	—	—
イヌ	静脈内	1.71	5	2.19±0.24	—	—	11.2±5.4	3.31±1.95	0.686±0.264
	経口	10.2±1.6*	3	4.53±1.98	1.67±0.58	3.53±1.72	27.5±13.5	—	—

平均値±標準偏差、—：該当せず、*：個体あたり100mgで投与

2) 反復投与

雌雄ラットに本薬 10、50 及び 450mg/kg QD を $\square$ で 26 週間非絶食下反復経口投与し、血漿中未変化体濃度が検討された（下表）。初回及び反復投与時において、最高濃度（以下、「C_{max}」）及び 0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積（以下、「AUC_{0-24h}」）は雌雄ともに用量比を下回って上昇した。雌における C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雄と比較して高値を示す傾向が認められた。投与開始 104 日目以降、C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明らかな増加は認められず、血漿中未変化体濃度は定常状態に達したと考えられる、と申請者は説明している。

また、雄と比較して、雌における本薬の曝露量が高値を示す傾向が認められた理由として、以下の点から、ラットにおけるシトクロム P450（以下、「CYP」）分子種の性差が影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

- ・ ヒトにおける本薬の主要な代謝酵素は CYP3A4 であることが示されており（「(3) 1) *in vitro* 代謝」の項参照）、ラットにおいても本薬の代謝に CYP3A が関与することが推定されること。
- ・ ラットの CYP3A のうち、CYP3A1/23 及び 3A2 に関しては、肝臓での発現量及び酵素活性が雌と比較して雄で高いことが報告されていること（Biol Pharm Bull 2005; 28: 311-5）。

本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、26 週間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	T _{max} (h)		C _{max} (μg/mL)		AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	10	2	2	2.51	3.16	14.3	23.6
	50	1	2	7.32	11.7	25.3	98.4
	450	2	2	40.4	70.1	324	732
91	10	2	0.5	4.45	7.63	27.0	48.4
	50	1	0.5	14.3	24.5	54.0	191
	450	1	2	59.0	115	508	1,150
104	10	2	0.5	5.84	8.47	34.7	60.8
	50	1	2	15.7	32.7	64.6	231
	450	1	2	66.2	134	607	1,700
182	10	2	2	5.59	11.0	34.4	77.5
	50	1	0.5	13.6	40.0	57.6	286
	450	1	2	78.7	147	670	1,880

3 例/測定時点

雌雄イヌに本薬 30、150 及び 450mg/kg QD を $\blacksquare$ で 13 週間非絶食下反復経口投与し、血漿中未変化体濃度が検討された(下表)。初回及び反復投与時ともに、C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量比を下回って上昇した。いずれの群においても、C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明確な性差は認められなかった。単回投与時と比較して反復投与時の血漿中未変化体濃度に明らかな増加は認められず、反復投与による本薬の蓄積は認められなかった。

本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、13 週間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	T _{max} (h) *1		C _{max} (μg/mL)		AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	30	1~4	0.5~2	7.86±0.61*2	8.59±1.57	63.9±26.6*2	52.9±10.2
	150	2~4	1~2	23.9±2.3	24.0±4.7	183±22	201±85
	450	2~4	1~8	30.0±4.9	33.7±7.8	290±84	315±28
28	30	1	1~2	6.06±0.95	6.12±0.65	36.3±9.5	36.1±6.4
	150	1~2	2~8	26.1±6.5	25.4±4.8	175±23	281±93
	450	2~4	2~4	33.6±6.2	40.3±8.3	313±83	403±42
90	30	0.5~2	1~2	6.22±0.58	7.19±0.72	39.3±3.0	46.7±11.5
	150	2	1~2	23.0±1.9	25.1±4.1	174±29	194±74
	450	2	2~4	44.8±9.7	44.0±7.6	403±78	405±85

平均値±標準偏差、n=5、*1：範囲、*2：n=4

ラット及びイヌにおいて、本薬の曝露量が用量比を下回って上昇した理由について、用量の増加に伴い本薬の吸収が飽和した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

3) *in vitro* での膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬のヒト消化管膜透過性が検討された。本薬 10μmol/L の頂端膜側から基底膜側への透過率(以下、「P_{A→B}」)及び基底膜側から頂端膜側への透過率(以下、「P_{B→A}」)はそれぞれ 2.9×10^{-6} 及び 3.7×10^{-6} cm/sec であり、膜透過性が低いラニチジン(Int J Pharm 1999; 177: 117-25) 10μmol/L の P_{A→B} 及び P_{B→A} (それぞれ 6.2×10^{-6} 及び 5.8×10^{-6} cm/sec) と比較して低値を示したことから、本薬の膜透過性は低い、と申請者は説明している。

(2) 分布

1) 組織分布

雄性有色ラットに ¹⁴C 標識した本薬(以下、「¹⁴C 標識体」) 100mg/kg を $\blacksquare$ で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィー法により、放射能の組織分布が検討された。

ほとんどの組織において、放射能濃度は投与 4 時間後に最も高値を示し、肝臓、腎臓（皮質）、腎臓（髄質）、肺、副腎皮質及び脾臓では、血液中放射能濃度の最高値（15.9 μ g eq/g）と比較して高値を示した（それぞれ 58.4、28.4、22.0、25.2、24.6 及び 21.2 μ g eq/g）。大脳、小脳及び脊髄中放射能濃度は、いずれの測定時間においても定量下限（1.07 μ g eq/g）未満であった。皮膚を除く組織中放射能濃度は投与 48 時間後には定量下限未満に低下した。有色組織であるブドウ膜及び皮膚中放射能濃度の最高値（それぞれ 10.2 及び 15.1 μ g eq/g）は血液中放射能濃度と同程度であり、それぞれ投与 24 及び 96 時間後には定量下限未満に低下した。

BRAF V600 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 LOX 細胞株を皮下移植したヌードマウスに本薬 100mg/kg を [] で単回経口投与し、血漿及び腫瘍中未変化体濃度が検討された。血漿中未変化体濃度は投与 2 時間後に C_{max} （60.8 μ g/mL）を示し、投与 24 時間後には 1.2 μ g/mL に低下した。腫瘍中未変化体濃度は、投与 2～8 時間後まではほぼ同程度の値（14.8～18.5 μ g/g）を示し、投与 24 時間後には 1.5 μ g/g に低下した。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

マウス、ラット、イヌ、カンクイザル及びヒトの血漿と、 14 C 標識体（0.25、1.0、10、及び 50 μ g/mL）をインキュベートし、平衡透析法を用いて、本薬の血漿タンパク結合が検討された。血漿タンパク結合率は、いずれの種においても濃度によらず一定であり、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおいて、それぞれ 99.8、99.9、99.8 及び 99.9%（全検討濃度の平均値）であった。また、ヒト血清アルブミン及び α 1-酸性糖タンパクとの結合率は濃度によらず一定であり、それぞれ 99.8 及び 99.2%（全検討濃度の平均値）であった。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液と、 14 C 標識体（0.25、1.0、10、及び 50 μ g/mL）をインキュベートし、血球移行性が検討された。血液/血漿中濃度比はいずれの種においても濃度によらず一定であり、それぞれ 0.63、0.60、0.68、0.85 及び 0.58（全検討濃度の平均値）であった。以上より、本薬の血球移行性は低い、と申請者は説明している。

3) 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠ラットに本薬 30、100 及び 250mg/kg QD を [] で妊娠 6～20 日目に反復経口投与し、母動物及び胎児の血漿中未変化体濃度が検討された。30、100 及び 250mg/kg 投与において、妊娠 20 日目の投与 4 時間後における胎児血漿中未変化体濃度は、母動物血漿中未変化体濃度のそれぞれ 3.1、3.7 及び 5.5%であった。

以上より、本薬は胎盤を通過して胎児に移行する、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro* 代謝

14 C 標識体 20 μ mol/L をマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームと 30 分間又は肝細胞と 3 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。肝ミクロソーム及び肝細胞において、未変化体の残存率はそれぞれ 92.8～98.4 及び 91.5～100%であった。肝ミクロソームを用いた検討において、代謝物として M1～M4（いずれも一水酸化体）が検出され、肝細胞を用いた検討において、M1 及び M3 に加え、M5、M7 及び M8（いずれもグルクロン酸抱合体）が検出された。また、ヒト肝細胞を用いた検討においてのみ、分子量が 162 増えた M6（グリコシル化体）が検出された。

また、申請者は、以下の試験成績を基に、本薬の代謝に関与する主要なヒト CYP 分子種は CYP3A4 であることが示された、と説明している。

- 14 C 標識体 10 μ mol/L を遺伝子組換えヒト CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）と 30 分間インキュベートした結果、CYP3A4 発現系において、未変化体の残存率は 99.1%であり、主要な代謝物は M3（未変化体及び代謝物の

総量の 0.6%) であった。その他の CYP 分子種の発現系において、未変化体の残存率は 99.6～99.7% であった。

- ^{14}C 標識体 $10\mu\text{mol/L}$ を、CYP 分子種 (2A6、2C9、2C19、2D6 又は 3A4) の阻害剤存在下で、ヒト肝ミクロソームと 30 分間インキュベートした結果、CYP3A4 阻害剤存在下において、本薬の代謝は 82.4% 阻害されたが、その他の CYP 分子種の阻害剤存在下において、本薬の代謝はほとんど阻害されなかった。

2) *in vivo* 代謝

雄性ラットに ^{14}C 標識体 5mg/kg を単回静脈内投与、又は ^{14}C 標識体 100mg/kg を $\blacksquare$ で単回経口投与し、血漿中代謝物が検討された。静脈内投与 0.25～2 及び 4～7 時間後において、血漿中に認められた未変化体の割合 (各測定時間における血漿中の未変化体及び代謝物の総量に対する%、以下、同様) はそれぞれ 93.5 及び 79.2% であり、投与 4～7 時間後における主な血漿中代謝物は M1、M3、M10 及び M12 であった (それぞれ 4.2、13.6、2.7 及び 0.4%)。また、経口投与 0.25～2 及び 4～7 時間後において、血漿中に認められた未変化体の割合はそれぞれ 88.7 及び 68.8% であり、投与 4～7 時間後における主な血漿中代謝物は M1、M3、M10、M12 及び M14 であった (それぞれ 7.6、12.5、2.8、5.6 及び 2.8%)。

胆管カニューレを施した雄性ラットに ^{14}C 標識体 5mg/kg を単回静脈内投与、又は ^{14}C 標識体 100mg/kg を $\blacksquare$ で単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討された。静脈内投与時における尿及び糞中主要代謝物はいずれも M1 であり、胆汁中主要代謝物は M1 及び M9 であった。胆汁中に未変化体はほとんど検出されなかった。経口投与時において、糞中には主に未吸収の未変化体が検出され、胆汁中には M1、M3 及び M9 が主要代謝物として認められた。

雌雄ラット及びイヌに本薬 450mg/kg QD 反復経口投与し、それぞれ投与 182 及び 90 日目の血漿中代謝物が検討された。ラットにおいて、投与 0.5～12 時間後の血漿中には主に未変化体が存在したが、代謝物として M1 及び M3 がそれぞれ 2.6～17.8 及び 0.6～13.5% 検出された。また、イヌにおいて、投与 0.5～24 時間後の血漿中には主に未変化体が存在し、M1 及び M3 はいずれもわずかであった (それぞれ 1.9 及び 1.0% 以下)。

(4) 排泄

雄性ラットに ^{14}C 標識体 100mg/kg を $\blacksquare$ で単回経口投与した結果、投与 96 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する%) は、それぞれ 0.20 及び 98.1% であった。

胆管カニューレを施した雄性ラットに ^{14}C 標識体 5mg/kg を単回静脈内投与した結果、投与 24 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する%) は、それぞれ 2.8、13.4 及び 70.9% であった。

以上の検討結果に加え、ラットにおいて、胆汁中に未変化体はほとんど検出されなかったこと (「(3) 2) *in vivo* 代謝」の項参照) を踏まえると、本薬は主に肝代謝により消失すると考える、と申請者は説明している。

本薬の乳汁中排泄に関する試験は実施されていないが、本薬は弱塩基性化合物であること、低分子であること、及び脂溶性が高いことを踏まえると、乳汁中へ移行する可能性は否定できない (Adv Drug Deliv Rev 2003; 55: 617-27)、と申請者は説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

1) 酵素誘導

ヒト初代培養肝細胞に本薬 (0.1、1 及び $10\mu\text{mol/L}$) を 48 時間処置し、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C9 及び 3A4) 及び P 糖タンパク (以下、「P-gp」) の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬 $10\mu\text{mol/L}$ を処置した場合、CYP3A4 の mRNA 発現量は溶媒群と比較して 2.4

～5.6 倍に上昇し、本薬は CYP3A4 を誘導する可能性が示唆された。

ヒト pregnane X receptor (PXR) 及び CYP3A4 エンハンサー領域を含むレポーター遺伝子を安定発現させたヒト肝細胞癌由来 HepG2 細胞株、並びにヒト aryl hydrocarbon receptor (AhR)、ダイオキシン応答性配列及び CYP1A2 プロモーターを含むレポーター遺伝子を安定発現させた HepG2 細胞株に本薬 (1、5 及び 20 μ mol/L) を 24 時間処置し、CYP3A4 及び 1A2 に対する本薬の誘導作用が検討された。本薬 20 μ mol/L を処置した場合、CYP3A4 に対する本薬の誘導作用は陽性対照であるリファンピシン (10 μ mol/L) と同程度であったが、CYP1A2 に対する本薬の誘導作用は認められなかった。

2) 酵素阻害

本薬 (1、10、25 及び 50 μ mol/L) 存在下で、CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) の基質をヒト肝ミクロソームと 37℃ でインキュベートし、CYP 分子種に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 に対して阻害作用が認められた (IC₅₀ 値: それぞれ 6.5～32.5、11.9、5.9、22.5 及び 33.2 μ mol/L)。

本薬 (10 μ mol/L) をヒト肝ミクロソームと 24 分間プレインキュベートし、CYP3A4/5 に対する時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、見かけの不活性化速度定数は陽性対照である ethinylestradiol (10 μ mol/L) の 50%未満であり、CYP3A4/5 に対する本薬の時間依存的な阻害作用は顕著ではない、と申請者は説明している。

3) トランスポーター

トランスポーターに対する本薬の基質性に関する以下の試験成績を基に、本薬は P-gp 及び乳癌耐性タンパク (以下、「BCRP」) の基質となることが示された、と申請者は説明している。なお、本薬が BCRP の基質となることについて添付文書等で注意喚起する、と申請者は説明している。

- ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株 (以下、「P-gp 発現 MDCK II 細胞株」) を用いて、P-gp を介した ¹⁴C 標識体 (10 μ mol/L) の輸送が検討された。P_{A→B} に対する P_{B→A} の比 (以下、「efflux ratio」) は 7.7±1.8 であり、P-gp 阻害剤 (elacridar: 2 μ mol/L) 存在下では ¹⁴C 標識体 10 μ mol/L の efflux ratio は 0.3±0.1 であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株 (以下、「BCRP 発現 MDCK II 細胞株」) を用いて、BCRP を介した ¹⁴C 標識体 (0.5、3 及び 10 μ mol/L) の輸送が検討された。その結果、BCRP 発現 MDCK II 細胞株における efflux ratio を MDCK II 細胞株における efflux ratio で除して算出した net efflux ratio は ¹⁴C 標識体 0.5、3 及び 10 μ mol/L で、それぞれ 24.5、17.6 及び 8.2 であった。

また、申請者は、以下の試験成績を基に、本薬は P-gp、BCRP 及び胆汁酸排泄ポンプ (以下、「BSEP」) を阻害することが示された、と説明している。なお、本薬が BCRP 及び BSEP を阻害することについて添付文書等で注意喚起する、と申請者は説明している。

- P-gp 発現 MDCK II 細胞株を用いて、P-gp を介した ³H 標識したジゴキシン (以下、「³H 標識ジゴキシン」) (40nmol/L) 及び ³H 標識したキニジン (以下、「³H 標識キニジン」) (2 μ mol/L) の輸送に対する本薬 (0.3～50 μ mol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、P-gp を介した ³H 標識ジゴキシン及び ³H 標識キニジンの輸送に対して濃度依存的な阻害作用を示し、本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 17.0±1.2 及び 3.5±0.3 μ mol/L であった。
- BCRP、BSEP 及び多剤耐性関連タンパク 2 (以下、「MRP2」) を発現させた小胞膜を用いて、BCRP、BSEP 及び MRP2 を介した基質の輸送に対する本薬 (BCRP については 0.04～30 μ mol/L、BSEP 及び MRP2 については 0.41～300 μ mol/L) の阻害作用が検討された。なお、BCRP、BSEP 及び MRP2 の基質として、それぞれ硫酸エストロン (1 μ mol/L)、

タウロコール酸 (2 μ mol/L) 及びエストラジオール-17 β -D-グルクロニド (50 μ mol/L) が用いられた。その結果、本薬は BCRP 及び BSEP を介した各基質の輸送に対して濃度依存的な阻害作用を示し、本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 0.4 及び 21.7 μ mol/L であった。

- ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (以下、「OATP」) 1B1 及び 1B3 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞株を用いて、OATP1B1 及び 1B3 を介した基質の輸送に対する本薬 (50 μ mol/L) の阻害作用が検討された。なお、OATP1B1 の基質として ³H 標識した硫酸エストロン (3 μ mol/L) 及びアトルバスタチン (1.1、3.8 μ mol/L)、OATP1B3 の基質として ³H 標識した cholecystokinin-8 (10 μ mol/L) が用いられた。その結果、本薬は OATP1B1 及び 1B3 に対して明確な阻害作用を示さなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

<in vitro>

- 主に CYP3A4 により代謝されること (「<提出された資料の概略> (3) 1) in vitro 代謝」の項参照)。
- CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び P-gp を阻害すること、並びに CYP3A4 を誘導すること (「<提出された資料の概略> (5) 薬物動態学的相互作用」の項参照)。

<NP22676 試験>

- CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 基質の PK に及ぼす本薬の影響が検討され、本薬は CYP1A2 に対する阻害作用及び CYP3A4 に対する誘導作用を有すること (「4. (ii) <提出された資料の概略> (5) 各種 CYP 基質との相互作用試験」の項参照)。

機構は、本薬が阻害又は誘導作用を示した代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験の実施予定について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CYP 分子種及びトランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験として、CYP3A4 阻害剤 (ボサコナゾール (本邦未承認) 又はイトラコナゾール)、CYP3A4 誘導剤 (リファンピシン)、CYP1A2 基質 (チザニジン) 及び P-gp 基質 (ジゴキシン) との相互作用試験 (それぞれ GO28054 試験、GO28052 試験、GO28396 試験及び GO28394 試験) を実施中である。

なお、in vitro において、本薬が CYP2C8 を阻害することが示されていることについては、添付文書等において情報提供が必要であると考えられるものの、下記の理由から、CYP2C8 基質との薬物動態学的相互作用を検討する必要性は低いと考え、予定してない。

- 臨床用量で投与した際の定常状態における本薬の C_{max} (非結合型濃度 : 0.733 μ g/mL*) は、CYP2C8 に対する本薬の IC₅₀ 値 (5.830 μ g/mL) を大きく下回ること。
- 本薬の臨床試験において、CYP2C8 基質であるレパグリニド又はトラセミドが併用された患者 (それぞれ 4 又は 6 例) について、本薬と CYP2C8 基質との薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる安全性上の懸念は認められていないこと。

*: 国内第 I / II 相試験 (JO28178 試験) で得られた定常状態における C_{max} の平均値 (73.3 μ g/mL) 及びタンパク結合率 (99%以上) から算出。

機構は、以下のように考える。

CYP3A4、CYP1A2 及び P-gp を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要であることから、GO28054 試験、GO28052 試験、GO28396 試験及び GO28394 試験成績については、得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要がある

と考える。

また、現時点までに実施された臨床試験において、本薬とCYP2C8基質との薬物動態学的相互作用に起因すると考えられる安全性上の重大な問題は認められていないと考えるものの、CYP2C8を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要であることから、当該情報については今後も情報収集を行い、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

in vivo 試験において、溶媒を特記した試験を除き、本薬は、XXXXXXXXXXを XXXX mol/L の XXXX で pH XXXX に調製した XXXX % XXXXXX (w/v) に懸濁して投与された。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット単回経口投与毒性試験 (参考資料、非 GLP 試験)

ラット (SD、雄 3 例/群) に本薬 30、100、300 及び 1,000mg/kg (溶媒: DMSO/CMC) が単回経口投与された試験において、本薬投与に関連した変化は認められなかった。

以上より、概略の致死量は 1,000mg/kg 超と判断された。

2) イヌ急性毒性試験 (参考資料、非 GLP 試験)

イヌ (ビーグル、雌雄各 1 例/群) に本薬 100、300 及び 1,000mg/kg (溶媒: DMSO/CMC) がそれぞれ第 0、4、7 日目に漸増法により経口投与された試験において、軟便・黄色粘液状便、強膜充血、尿中赤色物質及び嘔吐が認められた。

以上より、概略の致死量は 1,000mg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 28 日間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、0 及び 1,000mg/kg/日群は雌雄各 16 例/群、30 及び 100mg/kg/日群は雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、30、100 及び 1,000mg/kg/日 (溶媒: コーン油) QD が 28 日間経口投与され、0 及び 1,000mg/kg/日群については投与後 14 日間の休薬期間が設定され、回復性が検討された。

100mg/kg/日以上群で空腸のリンパ管拡張、1,000mg/kg/日群でコレステロールの高値及び心臓重量の高値が認められたが、いずれの所見も関連する所見が認められなかったことから、毒性所見とは判断されなかった。

以上より、本試験における無毒性量は 1,000mg/kg/日と判断された。

2) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験

ラット (SD、雌雄各 36 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、10、50 及び 450mg/kg/日 QD が 13 週間 (雌雄各 10 例/群) 又は 26 週間 (雌雄各 26 例/群) 経口投与された。26 週間投与例のうち雌雄各 8 例/群では 12 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。なお、本試験において 450mg/kg/日は技術的に投与可能な最大用量 (以下、「MFD」) であった。

本薬投与による毒性所見は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は 450mg/kg/日と判断された。なお、450mg/kg/日における AUC_{0-24h} ($670 \sim 1,880 \mu g \cdot h/mL$) は、臨床曝露量*の 0.50~1.41 倍であった。

*: 国内第 I / II 相試験 (JO28178 試験) において、悪性黒色腫患者に本薬 960mg BID を反復経口投与した際の 15 日目の AUC_{0-24h} は $1,338 \mu g \cdot h/mL$ (AUC_{0-12h} の値を 2 倍して算出) であった。

3) イヌ 28 日間反復経口投与毒性試験

イヌ (ビーグル、雌雄各 3~5 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、30、100 及び 1,000mg/kg/日 (溶媒: コーン油) QD が 28 日間経口投与された。0 及び 1,000mg/kg/日群の雌雄各 2 例で

は 14 日間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

100mg/kg 以上の投与群で嘔吐、軟便及び下痢が認められたが、他のいずれの検査においても毒性所見は認められず、回復傾向も認められたことから、毒性所見とは判断されなかった。

以上より、本試験における無毒性量は 1,000mg/kg/日と判断された。

4) イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験 (1 日 1 回投与)

イヌ (ビーグル、雌雄各 5 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、30、150 及び 450mg/kg/日 QD が 13 週間経口投与された。各群の雌雄各 2 例 (0mg/kg/日群の雄は 1 例 : 0mg/kg/日群の他の雄 1 例は 12 日目に状態悪化により安楽死) では 4 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。なお、本試験において 450mg/kg/日は MFD であった。

すべての投与群で嘔吐、軟便及び下痢が認められたが、他のいずれの検査においても毒性所見が認められず、回復期間の第 1 週中に回復したことから、毒性所見とは判断されなかった。

以上より、本試験における無毒性量は 450mg/kg/日と判断された。

5) イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 (投与期間 37 日間、1 日 2 回投与)

イヌ (ビーグル、雌雄各 6 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、100、300 及び 900mg/kg/日 (0、50、150 及び 450mg/kg BID) が反復経口投与された。本試験において 900mg/kg/日 (450mg/kg BID) は MFD であった。39 週間投与される予定であったが、900mg/kg/日群は 8 日目に 2 例 (雌雄各 1 例) で一般状態の悪化による投与中止例 (10 日目に安楽死) が認められ、900mg/kg/日群の残りの動物は 10 日目の 1 回目投与後に休薬し、19 から 37 日目まで 600mg/kg/日に減少して投与再開したところ (以下、「900/600mg/kg/日群」)、37 日目に重篤な一般状態悪化 (嘔吐、軟便、消瘦、体温低下、脱水等) が 2 例に認められたため、本試験は投与 37 日目で全群の投与が中止され、63 日目に試験が終了された。

剖検及び病理組織学的検査は 900/600mg/kg/日群の 10 日目に安楽死された 2 例についてのみ実施された。その他の動物では血液学的検査等、一部の検査のみが実施され、本試験終了後は後述するイヌ 13 週間反復経口投与毒性試験に再利用された。

900/600mg/kg/日群の安楽死された 2 例については、8 日目に活動性低下、体温上昇、嘔吐、摂餌量減少、体重減少、脱水等が認められたため、投与を中止して 2 日間は缶詰の餌を給餌し、リンガー液を皮下投与したが、症状の改善は認められなかった。血液生化学検査ではアルカリホスファターゼ (以下、「ALP」)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「 γ -GTP」) の高値、病理組織学的検査では、肝臓において散在性の肝細胞変性、有糸分裂の増加、クッパー細胞数の増加、肝細胞及びクッパー細胞の色素沈着、1 例 (雌) で胸骨の骨髄の中等度の壊死が認められた。なお、骨髄の壊死が認められた動物において骨髄の壊死と相関する血液学的変化は認められなかった。また、安楽死された 2 例においても軟骨又は成長板に異常所見は認められず、重篤で頻繁な嘔吐、摂餌をほとんどしない状態、体重減少及び脱水状態が持続し、かつ肝毒性の影響が加わることで瀕死状態に至ったと判断された。

300mg/kg/日以上で、投与前値と比較して ALP、ALT、AST 及び γ -GTP の高値が認められたが、投与中止から 12 日後に回復傾向が認められた。

以上より、本試験の無毒性量は確認できず、最大耐量は 300mg/kg/日と判断された。

6) イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験 (1 日 2 回投与)

イヌにおける肝臓及び骨髄の毒性所見の経過及び回復性等を確認し、最大耐量及び標的臓器を把握することを目的として、イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 (「5) イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 (投与期間 37 日間、1 日 2 回投与)」の項参照) の最終投与より約 1 カ

月後の動物が用いられた。当該イヌ（ビーグル、雌雄各 6～9 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、150 及び 300mg/kg/日（0、75 及び 150mg/kg BID）が 4 週間（雌雄各 2～3 例/群）又は 13 週間（雌雄各 4～6 例/群）経口投与された。13 週間投与例のうち、雌雄各 2 例/群では 4 週間の回復期間が設定され、回復性が検討された。

150mg/kg/日群及び 300mg/kg/日群の合計 3 例が投与 23 又は 31 日目に体重減少と脱水に起因する一般状態悪化により安楽死された。

150mg/kg/日以上群で、消瘦、嘔吐、過剰な流涎、液状便及び粘液便、血液生化学検査ではコレステロール及びトリグリセライドの増加、病理組織学的検査では肝細胞壊死、肝細胞変性、肝細胞及びクッパー細胞の色素沈着、血管周囲の細胞浸潤及びクッパー細胞数の増加が認められた。4週間の回復期間後に、肝細胞及びクッパー細胞の色素沈着並びに血管周囲細胞浸潤は回復傾向が認められ、その他のすべての変化は回復が確認された。

以上より、本試験における最大耐量は 150mg/kg/日未満と判断された。なお、150mg/kg/日における AUC_{0-24h} （250～289 $\mu g \cdot h/mL$ ）は、臨床曝露量*の 0.19～0.22 倍であった。

*：国内第 I / II 相試験（JO28178 試験）において、悪性黒色腫患者に本薬 960mg BID 反復経口投与した際の 15 日目の AUC_{0-24h} は 1,338 $\mu g \cdot h/mL$ （ AUC_{0-12h} の値を 2 倍して算出）であった。

（3）遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた骨髄の小核試験が実施された。いずれの試験においても、本薬の遺伝毒性は示されなかった。

（4）がん原性試験

本薬は悪性黒色腫の治療を目的として使用されるため、がん原性試験は実施されていない。なお、本薬の臨床試験において本薬投与時の副作用として cuSCC 及びケラトアキントーマ等の発現が報告されている（「4. (iii) <審査の概略> (3) 2) 二次性悪性腫瘍（cuSCC、基底細胞癌等）」の項参照）。

（5）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された。なお、これらの試験において、本薬の胎児への移行が確認されている（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 3) 胎盤通過性及び胎児移行性」の項参照）。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本薬は悪性黒色腫の治療を目的として使用されるため、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていない。

申請者は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）において、雌雄生殖器に器官重量の変化及び病理組織学的変化は認められていないことから、本薬が雌雄受胎能に影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

2) 胚・胎児発生に関する試験

i) ラット胚・胎児発生に関する用量設定試験（参考資料、非 GLP 試験）

妊娠ラット（SD、6 例/群）に本薬 0（溶媒対照）、30、150 及び 800mg/kg/日が妊娠 6～17 日まで反復経口投与された。

母動物では 800mg/kg/日群で摂餌量減少及び体重増加抑制が認められたが、胚・胎児発生への影響は認められなかった。

以上より、本試験における母動物及び胚・胎児の発生に対する無毒性量は、それぞれ 150 及び 800mg/kg/日と判断された。

ii) ラット胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット (SD、25 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、30、100 及び 250mg/kg/日が妊娠 6～17 日まで反復経口投与された。

母動物及び胚・胎児発生への影響は認められなかったことから、本試験における母動物及び胚・胎児の発生に関する無毒性量は、いずれも 250mg/kg/日と判断された。

母動物及び胚・胎児毒性に対する無毒性量における C_{max} (99.1 μ g/mL) 及び AUC (1,590 μ g·h/mL) は、臨床曝露量*のそれぞれ約 1.4 及び約 1.2 倍であった。

*: 国内第 I / II 相試験 (JO28178 試験) において、悪性黒色腫患者に本薬 960mg BID 反復経口投与した際の 15 日目の C_{max} は 73 μ g/mL、 AUC_{0-24h} は 1,338 μ g·h/mL (AUC_{0-12h} の値を 2 倍して算出) であった。

iii) ウサギ胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ (ニュージーランドホワイト、22～23 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、30、150、及び 450mg/kg/日が妊娠 7～20 日まで反復経口投与された。本試験において、450mg/kg/日は MFD であった。

母動物において、450mg/kg/日群では、妊娠 7 から 21 日に摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた。胚・胎児発生への影響は認められなかった。

以上より、本試験における母動物及び胚・胎児の発生に関する無毒性量は、それぞれ 150 及び 450mg/kg/日と判断された。

胚・胎児毒性に対する無毒性量の C_{max} (50.1 μ g/mL) 及び AUC (674 μ g·h/mL) は、臨床曝露量*のそれぞれ約 0.7 及び約 0.5 倍であった。

*: 国内第 I / II 相試験 (JO28178 試験) において、悪性黒色腫患者に本薬 960mg BID 反復経口投与した際の 15 日目の C_{max} は 73 μ g/mL、 AUC_{0-24h} は 1,338 μ g·h/mL (AUC_{0-12h} の値を 2 倍して算出) であった。

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

本薬は悪性黒色腫の治療を目的として使用されるため、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されていない。

(6) その他の毒性試験

1) 光安全性試験

i) Balb/c 3T3 線維芽細胞を用いた光毒性試験

Balb/c 3T3 線維芽細胞を用いて、本薬 0.004～9 μ g/mL の用量で、UVA 照射状態及び非照射状態における細胞生存率の IC_{50} 値を算出した結果、photo irritation factor (UVA 非照射群の IC_{50} /照射群の IC_{50}) は >45.6 であり、閾値である 5 を超えたことから、光毒性は陽性と判断された。

ii) ヘアレスラットを用いた 7 日間光毒性試験

雌ヘアレスラット (6 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、30、150 及び 450mg/kg/日が 7 日間反復経口投与された後に UVA を照射する試験*が実施された結果、光毒性に関連した皮膚反応は認められなかったことから、光毒性は陰性と判断された。

*: 本薬投与 1.5 時間後、皮膚 (7 カ所/動物) に 5～35J/cm² の UVA を照射し、皮膚反応及びエバンスブルー静脈内投与による血管透過性の亢進の有無について検討された。

ただし、*in vivo* 光毒性試験では本薬の光毒性は陰性と判断されたものの、臨床試験において光線過敏症が認められたこと (「4. (iii) <審査の概略> (3) 1) 6) 光線過敏症」の項参照) から、本薬の光毒性については、添付文書等を用いて注意喚起する旨を申請者は説明している。

2) 骨髓細胞を用いた細胞毒性試験

イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（「(2) 5) イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（投与期間 37 日間、1 日 2 回投与）」の項参照）において瀕死のために剖検された動物の骨髄に壊死が認められたことから、骨髄の壊死が本薬の直接的な細胞毒性によるものであるか否かを検討することを目的として、ラット、イヌ及びヒトの骨髄細胞（幹細胞を含む）を本薬 0.75～125μmol/L (0.37～61.2μg/mL) *で処理した結果、いずれの動物種のいずれの細胞系においても本薬の直接的な細胞毒性は認められなかった。

*: 最高濃度は、臨床推奨用量投与時の C_{max} (国内第 I / II 相試験 (JO28178 試験) における 15 日目では 73ug/mL) 付近の濃度が設定された。

3) 不純物の安全性評価

本薬の原薬又は[REDACTED]に含有される不純物のうち、*類縁物質A*¹、*類縁物質B*²、*類縁物質C*³、*類縁物質D*⁴、*類縁物質E*⁵、*類縁物質F*⁶及び*類縁物質G*⁷については、安全性の評価が必要とされている（「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（平成14年12月16日付け医薬審発第1216001号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（平成15年6月24日付け医薬審発第0624001号））。

- [illegible]

i) 不純物に関する一般毒性

申請者は、上記 7 種の不純物について、以下の点を考慮すると、規格値上限までの使用は許容される旨を説明している。

- 当該不純物が規格値上限まで含有された製剤の場合においても、下記の点を踏まえると、安全性上の懸念は小さいと考えること。
 - イヌ反復経口投与毒性試験（「(2) 5) イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（投与期間 37 日間）」及び「(2) 6) イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験（1 日 2 回投与）」の項参照）の高用量群において、ヒト 1 日最大投与量以上の不純物を動物に投与し、毒性を評価していること。
 - *類縁物質Aについては、ヒト 1 日最大摂取量（ mg）の 50 倍（ヒト体重 60kg とし、体表面積換算）に相当する mg/kg がイヌ 2 年間混餌経口投与試験における無影響量であるとの報告があること（US Environmental Protection agency. Report number .1998）。
- 本薬は悪性黒色腫の治療を目的として使用される薬剤であること。

ii) 不純物に関する遺伝毒性

悪性黒色腫患者に対する本薬の投与により二次性悪性腫瘍を発現するリスクが示唆されている（「4.（iii）＜審査の概略＞（3）2）二次性悪性腫瘍」の項参照）ものの、申請者は、以下の点を考慮すると、上記 7 種の不純物のうち、既に情報が得られている ***類縁物質 A** を除いた 6 つの不純物に関する遺伝毒性の評価が不十分である現状においても、本薬の使用は許容される旨を説明している。

- *類縁物質Aについては、遺伝毒性が陰性であるとの報告があること（US Environmental Protection agency, Report number [REDACTED].1998）。

- ・ *類縁物質B、*類縁物質C、*類縁物質D、*類縁物質E、*類縁物質F 及び *類縁物質G は *in silico* の評価（DEREK 及び MCASE）において、変異原性が示唆されなかったこと。
- ・ ラット小核試験において、*類縁物質B 及び *類縁物質Eを含む本薬が、各々の不純物のヒト1日最大投与量のそれぞれ4.3 及び3.6 倍投与されたが、小核の増加は認められなかったこと（「(3) 遺伝毒性試験」の項参照）。
- ・ 本薬は悪性黒色腫の治療を目的として使用される薬剤であること。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

不純物に関する遺伝毒性の評価について

本薬の原薬又は[]に含有される上記 7 種の不純物のうち、既に情報が得られている *類縁物質A を除いた 6 種の不純物については、現時点において、遺伝毒性の十分な評価は行われていない（「<提出された資料の概略>（6）3）ii）不純物に関する遺伝毒性」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

①*類縁物質Aを除いた 6 種の不純物のヒト1日最大投与量は []～[]mg であること、及び②本薬の製造販売後には、現時点までに実施された臨床試験よりも、より長期間、本薬が投与される可能性があることから、6 種の不純物については遺伝毒性試験を実施した上でリスクを評価することが適切であると考え（「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号））。

以上より、機構は、上記の 6 種の不純物に関する遺伝毒性試験を速やかに実施した上で、得られた試験成績を基に、医療現場への情報提供、不純物の規格値の再検討等、適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ベムラフェニブ（以下、「本薬」）の経口製剤として、①[]した I 形結晶を用いて、[]で製造したカプセル剤（以下、「初期製剤」）100 及び 300mg カプセル、並びに②[]を用いて、[]で製造した硬カプセル剤 40mg カプセル（以下、「製剤 A」）、[]で製造した硬カプセル剤 40mg カプセル（以下、「製剤 B」）、[]で製造した硬カプセル剤 80mg カプセル（以下、「製剤 C」）、[]で製造した硬カプセル剤 120mg カプセル（以下、「製剤 D」）、及び[]で製造したフィルムコーティング錠 240mg 錠（以下、「市販予定製剤」）がある。

海外第 I 相試験（PLX06-02 試験）では初期製剤、製剤 A、製剤 C、製剤 D 及び市販予定製剤、海外第 I 相試験（NP22676 試験、NP25163 試験、NP25158 試験及び NP25396 試験）、海外第 II 相試験（NP22657 試験）、海外第 III 相試験（NO25026 試験）及び国内第 I / II 相試験（JO28178 試験）では市販予定製剤が使用され、本薬の薬物動態（以下、「PK」）が検討された。

（1）分析法

臨床試験における、v-raf マウス肉腫ウィルス癌遺伝子産物ホモログ B1（以下、「BRAF」）

遺伝子がコードするタンパクのコードン 600 のアミノ酸であるバリンが変異した BRAF（以下、「BRAF V600 変異」）の判定は、海外第 I 相試験（PLX06-02 試験）ではロシュ・ダイアグノスティックス株式会社の「COBAS TaqMan BRAF V600E Test」、それ以降の海外臨床試験及び国内第 I / II 相試験（JO28178 試験）では同社の「コバス BRAF V600 変異検出キット」が使用され、リアルタイム Polymerase Chain Reaction (PCR) 法により行われた。なお、「コバス BRAF V600 変異検出キット」は本薬の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品（以下、「体外診断薬」）として、平成 26 年 3 月 14 日に製造販売承認申請された。

(2) 定量法

ヒト血漿中の本薬の定量は、LC-MS/MS 法（定量下限*：25ng/mL）により行われた。

*：PLX102-01P 試験及び PLX06-02 試験における本薬の定量下限は 2.5ng/mL であった。

(3) 海外第 I 相試験（5.3.3.4-2：NP25396 試験<■■■■年 ■■月■■日>）

BRAF V600 変異を有する根治切除不能（StageIV）な悪性黒色腫患者 15 例を対象に、絶食下（投与前 10 時間以上）及び高脂肪食（総カロリー約 800～1,000kcal、うち脂質約 500～600kcal）摂取後（以下、「食後」）に本薬 960mg を単回経口投与し、本薬の PK に対する食事の影響を検討することを目的としたクロスオーバー試験が実施された。

本薬を絶食下及び食後に投与した際の血漿中未変化体の PK パラメータは下表のとおりであり、絶食下投与と比較して、食後投与において、最高濃度到達時間（以下、「T_{max}」）は延長した。また、最高濃度（以下、「C_{max}」）及び 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC_{inf}」）の絶食下投与に対する食後投与の幾何平均値の比〔90% 信頼区間（以下、「CI」）〕はそれぞれ 2.47 [1.78, 3.42] 及び 4.71 [2.76, 8.01] であり、いずれも絶食下投与と比較して食後投与で高値を示した。

食事条件別の本薬の PK パラメータ

食事条件	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	T _{max} [*] (h)	t _{1/2} (h)
絶食下	3.5±2.1	115.3±107.7	119.0±113.1	4.0 (2.0, 12.6)	24.9±17.7
食後	7.5±2.0	328.0±162.1	360.0±192.5	8.0 (5.0, 16.0)	26.5±17.6

平均値±標準偏差、n=15、*：中央値（範囲）

申請者は、絶食下投与と比較して、食後投与で血漿中未変化体の①C_{max} 及び AUC が高値を示し、かつ②T_{max} が延長した機序について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 本薬は脂溶性が高い（logP 値：3.0）ことから、食事摂取により分泌された胆汁酸により本薬の溶解性が上昇し、消化管での本薬の吸収量が増加した。
- ② 食事摂取により胃内容排泄速度が低下し、本薬の吸収部位への到達が遅れたため、本薬の吸収速度が低下した。

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

本薬の PK は食事の影響を受ける（「<提出された資料の概略>（3）海外第 I 相試験」の項参照）。また、国内第 I / II 相試験（JO28178 試験）では、本薬の投与前 2 時間及び投与後 1 時間は絶食と設定されていた（「(ii) <提出された資料の概略>（1）国内第 I / II 相試験」の項参照）。

以上を踏まえ、機構は、本薬の用法・用量に食事に関する内容を設定する必要性について説明を求め、申請者は、以下の理由から、当該必要性は低いと考える旨を回答した。

- ・ 海外第 II 相試験（NP22657 試験）及び海外第 III 相試験（NO25026 試験）において、PK 測定日には本薬の朝投与前 8 時間以上及び投与後 4 時間は絶食と設定していたものの、

食後に本薬を投与された患者が認められ、当該患者において、絶食下投与時と比較して食後投与時の血漿中未変化体濃度（NP22657 試験及び NO25026 試験でそれぞれ投与 4 時間後及び 2～4 時間後）が顕著に上昇する傾向は認められなかったことから、本薬の用法・用量に食事に関する内容を設定しない場合でも、安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えること。

- 本薬の PK に明らかな国内外差は認められていないこと（「(ii) <審査の概略> (1) 本薬の PK の国内外差について」の項参照）から、PK 採血時以外の用法・用量では食事に関する内容が設定されていなかった海外第Ⅲ相試験（NO25026 試験）に基づき、日本人患者に対する本薬の用法・用量を設定することは可能と考えること。

機構は、以下のように考える。

下記の点を踏まえると、現時点において、本薬の用法・用量に食事との投与タイミングに関する内容を設定しない場合の日本人患者における本薬の安全性は不明であり、JO28178 試験で設定された食事との投与タイミングで投与することが望ましい旨を注意喚起する必要があると考える。

- 単回投与時の成績から、本薬の PK は食事の影響を受けること。
- 日本人に本薬を食後投与した際の安全性を評価可能な試験成績はないこと。
- 反復投与時における本薬の PK の国内外差を比較可能な試験成績はないと考えること（「(ii) <審査の概略> (1) 本薬の PK の国内外差について」の項参照）。

(2) 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響について

申請者は、pH 1.0～7.4 において、本薬の溶解性は pH によらず一定（0.26μg/mL 未満）であったことから、低胃酸状態又はプロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が、本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

進行固形癌患者及び悪性黒色腫患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及びシトクロム P450（以下、「CYP」）基質薬との併用投与時について検討された。

(1) 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.5.2-3：JO28178 試験<2012 年 9 月～実施中〔データカットオフ： 年 月 日〕>）

BRAF V600 変異を有する根治切除不能（StageⅢ又はⅣ）な悪性黒色腫患者 11 例（PK 解析対象は第Ⅰ及びⅡ相部分でそれぞれ 3 及び 8 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬 960mg を 1 日 2 回（以下、「BID」）反復経口投与*し、血漿中未変化体濃度が検討され、フルサンプリングが行われた 9 例における本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。血漿中未変化体濃度の蓄積係数（1 日目と 15 日目の AUC_{0-8h} の比から算出）の平均値は 21.2 であり、反復投与による蓄積が認められた。採血日 5 日前までに用量変更及び休薬されていない患者における投与 15 日目以降の血漿中トラフ濃度の平均値は 53.1～65.7μg/mL であった。

*：フルサンプリングによる PK 測定日は投与前 10 時間及び投与後 4 時間は絶食、その他の投与日は投与前 2 時間及び投与後 1 時間は絶食と設定された。

反復投与時における本薬の PK パラメータ

測定日	n	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg·h/mL)	AUC _{0-8h} (μg·h/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
1 日目	9	6.40±3.52	46.4±26.8	32.9±19.1	89.1±46.7	4.34±0.909	12.7±2.32* ¹
15 日目	7	73.3±21.0	669±162	497±135	—	2.53±1.38	60.8±50.1* ²

平均値±標準偏差、—：推定せず、*¹：n=6、*²：n=4

(2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-3：NP25163 試験<■■■■年■■月～実施中 [データカットオフ：■■■■年■■月■■日])

化学療法未治療の BRAF V600 変異を有する根治切除不能 (Stage III 又は IV) な悪性黒色腫患者 52 例を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬 240、480、720 及び 960mg を BID にて反復経口投与*し、血漿中未変化体濃度が検討された (下表)。

*：PK 測定日の朝投与前 8 時間以上及び投与後 4 時間は絶食と設定された。

本薬の AUC_{0-8h} 及び C_{max} は用量比例性を示し、また、蓄積係数 (投与 1 日目と投与 15 日目の AUC_{0-8h} の比から算出) の平均値は 18.8~24.9 と高値を示した。

反復投与時における本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	測定日	n	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-8h} (μg·h/mL)	AUC _{0-168h} (μg·h/mL)	T _{max} * ¹ (h)	CL/F (L/h)	t _{1/2} (h)
240	1 日目	12	1.9±1.7	8.3±6.1	—	4.0 (1.9, 8.0)	—	—
	15 日目	10	17.2±7.4	117.8±50.5	920.3±538.4	4.0 (0, 8.0)	0.3±0.1	31.5±19.1
480	1 日目	12	2.6±1.6	13.8±7.7	—	4.0 (2.0, 5.0)	—	—
	15 日目	10	35.4±17.4* ²	233.8±106.9* ²	2,244±1,337* ³	2.3* ² (0, 5.0)	0.8±1.5* ³	38.4±24.2
720	1 日目	12	4.4±2.0	21.9±13.0	—	5.0 (2.0, 8.1)	—	—
	15 日目	9	52.7±22.4	343.3±151.2	3,127±1,790	2.0 (0, 24.2)	0.4±0.3	34.9±19.5
960	1 日目	16	4.8±3.3	27.0±18.9	—	5.0 (2.0, 8.0)	—	—
	15 日目	11	61.4±22.8	392.2±126.4	3,530±1,811	2.0 (0, 24.0)	0.3±0.2	34.1±19.7

平均値±標準偏差、—：該当せず、*¹：中央値 (範囲)、*²：n=9、*³：n=8

(3) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2-1：NP22657 試験<■■■■年■■月～実施中 [データカットオフ：■■■■年■■月■■日]>)

化学療法既治療の BRAF V600 変異を有する根治切除不能 (Stage IV) な悪性黒色腫患者 132 例を対象に本薬の有効性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬 960mg を BID にて反復経口投与*し、血漿中未変化体濃度が検討された (下表)。

*：PK 測定日は投与前 8 時間及び投与後 4 時間は絶食と設定された。

蓄積係数 (投与 1 日目と投与 15 日目の AUC_{0-8h} の比から算出) の平均値は 24.1 と高値を示した。また、投与 15 日目の AUC_{0-8h} の平均値は、男性 (336.11μg·h/mL) と比較して、女性 (478.07μg·h/mL) で 42%高値を示した。用量変更されていない患者における投与 15 日目と投与 22 日目の血漿中トラフ濃度の比は 1.03 であり、概ね一定であった。

反復投与時における本薬の PK パラメータ

測定日	n	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-8h} (μg·h/mL)	T _{max} * (h)
1 日目	88	4.1±2.3	22.1±12.7	4 (1.8, 8.1)
15 日目	87	56.7±21.8	380.2±143.6	2 (0, 8.9)

平均値±標準偏差、*：中央値 (範囲)

(4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-2：NP25158 試験<■■■■年■■月～実施中 [データカットオフ：■■■■年■■月■■日]>)

BRAF V600 変異を有する根治切除不能 (Stage III 又は IV) な悪性黒色腫患者 7 例を対象に、¹⁴C で標識された本薬 (以下、「¹⁴C 標識本薬」) を単回経口投与し、マスバランスを検討す

る非盲検非対照試験が実施された。非標識の本薬 960mg を BID にて 14 日間反復経口投与後、試験開始 15 日目に ^{14}C 標識本薬を含む本薬 960mg が単回経口投与*された。

*：投与前 8 時間及び投与後 4 時間は絶食と設定された。

投与 432 時間後までの糞及び尿中には投与放射能のそれぞれ 94.1 及び 1.0%が排泄され、 ^{14}C 標識本薬を含む本薬投与後 96 時間までの糞中に投与放射能の 54.6%が未変化体として排泄された。血漿中放射能のほとんどは未変化体であり、代謝物の占める割合は 5%以下であった。

以上より、本薬の排泄における腎臓排泄の寄与は小さく、肝排泄の寄与が大きいと考える、と申請者は説明している。

(5) 各種 CYP 基質との相互作用試験 (5.3.3.4-1 : NP22676 試験< 年 月～実施中 [データカットオフ : 年 月 日] >)

BRAF V600 変異を有する根治切除不能 (StageIV) な悪性黒色腫患者 25 例を対象に、各種 CYP 基質の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。試験開始 1 及び 20 日目に、カフェイン (CYP1A2 基質) 200mg、S-ワルファリン (CYP2C9 基質) 10mg、オメプラゾール (CYP2C19 基質) 40mg、デキストロメトर्फアン (CYP2D6 基質) 30mg 及びミダゾラム (CYP3A4 基質) 0.075mg/kg を同時に経口投与*し、試験開始 6 日目から 25 日目まで本薬 960mg を BID にて反復経口投与することとされた。本薬非併用投与時 (試験開始 1 日目) 及び併用投与時 (試験開始 20 日目) における各薬剤及び代謝物の PK パラメータは下表のとおりであった。

*：投与前 8 時間以上及び投与後 4 時間は絶食と設定された。

カフェインについて、本薬非併用投与時と比較して、本薬併用時の未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} はそれぞれ 1.05 及び 2.56 倍であり、 AUC_{last} は高値を示し、未変化体/代謝物比が増加したことから、本薬は CYP1A2 を阻害することが示唆された。

ミダゾラムについて、本薬非併用投与時と比較して、本薬併用投与時の未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} はそれぞれ 35 及び 39%減少し、未変化体/代謝物比が低下したことから、本薬は CYP3A4 を誘導することが示唆された。

S-ワルファリンについて、本薬非併用投与時と比較して、本薬併用投与時の未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} はそれぞれ 1.00 及び 1.18 倍であった。 AUC_{last} は 1.18 倍高値を示し、CI の上限が 1.24 であったことを踏まえると、CYP2C9 で代謝される治療域が狭い薬剤と本薬を併用するには注意が必要である、と申請者は説明している。

オメプラゾールについて、本薬の併用による明らかな影響は認められなかった。

デキストロメトर्फアンについて、本薬の併用によりデキストロメトर्फアン及びその代謝物の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} がいずれも増加したが、本薬の併用により未変化体/代謝物比に明らかな影響はなく、デキストロメトर्फアンの $C_{\max}$ 及び AUC_{last} の増加は CYP2D6 に対する薬物相互作用に起因しないと考えられる、と申請者は説明している。

本薬非併用下及び併用下におけるCYP基質薬及び代謝物のPKパラメータ

		C _{max}			AUC _{last}		
		本薬非併用	本薬併用	併用/非併用*2 [90%CI]	本薬非併用	本薬併用	併用/非併用*2 [90%CI]
カフェイン (CYP1A2 基質) (n=19)	未変化体	4,769±1,108	4,991±1,005	1.05 [0.98, 1.13]	56,350±24,744	140,992±56,984	2.56 [2.24, 2.93]
	代謝物	1,839±478	1,155±446		45,584±15,667	51,344±14,889	
	未変化体/ 代謝物比*1、4	2.58	4.70	1.82 [1.59, 2.08]	1.34	4.09	3.03 [2.50, 3.70]
ミダゾラム (CYP3A4 基質) (n=20)	未変化体	41.9±29.2	26.2±13.8	0.65 [0.54, 0.78]	100±53.9	67.7±50.8	0.61 [0.50, 0.74]
	代謝物	18.5±9.9	22.1±11.0		43.0±22.2	59.8±34.4	
	未変化体/ 代謝物比*1	2.21	1.17	0.53 [0.45, 0.63]	2.32	1.04	0.45 [0.38, 0.54]
S-ワルファリン*3 (CYP2C9 基質) (n=20)	未変化体	469±127	468±116	1.00 [0.93, 1.08]	14,965±4,567	17,804±5,956	1.18 [1.12, 1.24]
オメプラゾール (CYP2C19 基質) (n=20)	未変化体	914±611	946±535	1.17 [0.92, 1.49]	3,110±2,956	3,156±3,090	1.13 [0.92, 1.37]
	代謝物	331±128	349±168		1,187±353	1,370±371	
	未変化体/ 代謝物比*1	2.31	2.68	1.16 [0.94, 1.43]	1.64	1.59	0.97 [0.83, 1.14]
デキストロ メトルファン (CYP2D6 基質) (n=20)	未変化体	3.4±4.2	4.2±5.3	1.36 [1.07, 1.72]	28.4±45.7	39.3±57.0	1.47 [1.21, 1.78]
	代謝物	6.5±5.0	7.1±4.3		26.8±19.4	37.7±23.4	
	未変化体/ 代謝物比*1	0.33	0.37	1.12 [0.87, 1.45]	0.56	0.56	1.01 [0.81, 1.25]

平均値±標準偏差、CI：信頼区間、C_{max}：ng/mL（デキストロメトルファン及びその代謝物はmg/mL）、AUC_{last}：ng・h/mL（デキストロメトルファン及びその代謝物はmg・h/mL）、*1：幾何平均値の比、*2：未変化体及び代謝物は幾何平均値の比、*3：代謝物は測定されていない、*4：n=20

(6) 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（JO28178 試験）の 9 例を対象に、QTc 間隔に対する本薬の影響が検討された。1 例において、Fridericia の補正式による QT 間隔（以下、「QTcF」）が 450msec より延長し、また、当該 1 例を含む 2 例において、ベースライン値からの QTcF の変化量（以下、「dQTcF」）が 30msec を上回った。

海外第Ⅰ相試験（NP25163 試験）において、本薬 240～960mg を BID にて反復経口投与した際、すべての用量で QTcF のベースライン値からの延長（9.7～21msec）が確認されたが、dQTcF に用量依存性は認められなかった。

海外第Ⅱ相試験（NP22657 試験）の 128 例を対象に、QTc 間隔に対する本薬の影響が検討された。3 週間を 1 サイクルとして、サイクル 1 の 1 及び 15 日目並びにサイクル 2、4、6、10、12、14、16 の 1 日目に心電図が測定された。サイクル 2 以降において、試験集団から求められた補正式によって求めた QT 間隔のベースライン値からの変化量（以下、「dQTcP」）は 12～15msec の延長が認められた。dQTcP と血漿中本薬濃度との関連を検討した結果、QTc 間隔延長は本薬の濃度依存적であることが示唆された。

以上より、本薬は QT 間隔延長を引き起こすことが示唆された、と申請者は説明している。

(7) 母集団薬物動態（PPK）解析

NP25163 試験、NP22657 試験及び NO25026 試験から得られた PK データ（458 例、5,411 測定時点）に基づき、1 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルを用いた非線形混合効果モデル法（NONMEM（Ver.7.1.0））により母集団 PK（以下、「PPK」）解析が実施された。本薬の CL/F 及び V/F に対する共変量として、年齢、Body mass index（以下、「BMI」）、体重、民族、性別、身長、人種、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アスパラ

ギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)、アルカリホスファターゼ(以下、「ALP」)、総ビリルビン、クレアチニンクリアランス(以下、「CrCL」)及び肝転移の有無が検討された。その結果、CL/F 及び V/F に対する有意な共変量として性別が選択され、女性と比較して、男性における CL/F 及び V/F はそれぞれ 17 及び 48%増加することが推定された。なお、PPK パラメータから推定した AUC、 $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ は女性と比較して男性でそれぞれ 12.5、11.9 及び 12.1%低値を示すことが推定されたが、申請者は、海外第Ⅲ相試験(NO25026 試験)において、男性と比較して、女性で有害事象の発現が一貫して高い傾向は認められていないことを踏まえると、性別による本薬の用量調節の必要性は低いと考えると説明している。

(8) 曝露量と有効性及び安全性との関連

1) 曝露量と有効性との関連

PPK 解析に基づいて算出した AUC を曝露量の指標として、NP22657 試験及び NO25026 試験における最良総合効果、全生存期間(以下、「OS」)及び無増悪生存期間(以下、「PFS」)との関連が検討された。その結果、曝露量と最良総合効果の関連については、AUC が増加するとわずかに部分奏効又は完全奏効が増加する傾向が示唆されたが、AUC と OS 及び PFS との間に関連は認められなかった。

2) 曝露量と安全性との関連

PPK 解析に基づいて算出した AUC を曝露量の指標として、NP22657 試験及び NO25026 試験における肝機能検査値(ALT、AST、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(以下、「 γ -GTP」)及び総ビリルビン)の異常値発現の有無、皮膚有棘細胞癌(以下、「cuSCC」)(ケラトアkantomaを含む)の発現の有無との関連が検討された。その結果、AUC と肝機能検査値の異常値発現の有無との間に明確な関連は認められなかったが、AUC が増加すると cuSCC(ケラトアkantomaを含む)の発現がわずかに増加する傾向が示唆された。

<審査の概略>

(1) 本薬の PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK について、以下のように説明している。

国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(JO28178 試験)、海外第Ⅰ相試験(NP25163 試験)及び海外第Ⅱ相試験(NP22657 試験)から得られた PK データを基に、本薬の PK における国内外差が検討された。なお、PK 採血時の食事条件は、JO28178 試験では投与前 10 時間及び投与後 4 時間絶食、海外 2 試験では投与前 8 時間及び投与後 4 時間絶食であったが、海外 2 試験は投与後 4 時間までに軽食(クラッカー、トースト等)の摂取は認められていた。

その結果、本薬 960mg を BID にて反復経口投与した際の投与 1 及び 15 日目における AUC_{0-8h} 及び $C_{\max}$ について、平均値は日本人が外国人と比較して高値を示す傾向が認められたが、個別値の分布範囲は日本人と外国人との間で概ね同様であった。

以上より、本薬の PK について、明らかな国内外差は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

JO28178 試験、NP25163 試験及び NP22657 試験における単回投与時(投与 1 日目)の本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える。また、下記の点を踏まえると、当該試験間で投与 15 日目の本薬の PK を比較し、本薬の PK の国内外差について評価することには限界があるものの、少なくとも、日本人患者に対して、JO28178 試験で規定された食事条件で本薬を投与した場合の $C_{\max}$ 及び AUC は、外国人患者に対して、食事条件を設定せずに本薬を投与した NP25163 試験及び NP22657 試験で得られた結果と大きく異なることは確認されている。

- JO28178 試験は投与前 2 時間及び投与後 1 時間絶食であり、NP25163 試験及び NP22657

試験は投与時の食事条件は設定されていなかったこと。

- 本薬の PK は食事の影響を受けること（「(i) <提出された資料の概略> (3) 海外第 I 相試験」の項参照）。
- 本薬の PK には蓄積性が認められていること（「<提出された資料の概略> (1) 国内第 I / II 相試験」及び「<提出された資料の概略> (2) 海外第 I 相試験」の項参照）。

(2) 腎機能障害及び肝機能障害患者に対する本薬の用量調節について

1) 腎機能障害患者に対する本薬の用量調節について

機構は、腎機能障害患者に対する本薬の用量調節の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を踏まえると、腎機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低く、腎機能障害における本薬の用量調節の必要性はないと考える。

- PPK 解析において、CrCL は本薬の CL/F 及び V/F に対する有意な共変量として選択されなかったこと（「<提出された資料の概略> (7) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照）。
- 本薬の排泄における腎排泄の寄与は低いと考えること（「<提出された資料の概略> (4) 海外第 I 相試験」の項参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 肝機能障害患者に対する本薬の用量調節について

機構は、肝機能障害患者に対する本薬の用量調節の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を踏まえると、軽度から中等度の肝機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、当該患者における本薬の用量調節の必要性は低いと考える。ただし、本薬の臨床試験において、重度の肝機能障害を有する患者は除外されており、重度の肝機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は否定できないことから、重度の肝機能障害を有する患者に本薬を投与した際の安全性は確立していない旨を添付文書において注意喚起する予定である。なお、現在、BRAF V600変異を有する肝機能障害かつ進行固形癌患者を対象とした臨床試験 (GO28053試験) を実施中である。

- PPK解析において、AST、ALT、ALP、総ビリルビン及び肝転移の有無は本薬のCL/F及びV/Fに対する有意な共変量として選択されなかったこと（「<提出された資料の概略> (7) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項参照）。
- NP22657試験において、ASTに基づいて判定された軽度から中等度肝機能障害患者における本薬のAUC及びC_{max}の平均値（それぞれ373.7µg・h/mL及び54.7µg/mL）は、肝機能が正常な患者における平均値（それぞれ381.3µg・h/mL及び57.1µg/mL）と同程度であったこと。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を了承した。また、実施中の GO28053 試験成績については、得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第 I / II 相試験 1 試験、並びに海外で実施された第 I 相試験 6 試験、第 II 相試験 1 試験及び第 III 相試験 1 試験の計 9 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JO28178	I / II	BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	I 相 : 3 II 相 : 8	本薬 960mg BID 反復経口投与	安全性 有効性 PK
	海外	PLX102-01P	I	健康成人	18	初期製剤（本薬 300 又は 900mg）、製剤 A（本薬 160mg）及び製剤 B（本薬 160mg）を単回経口投与	安全性 PK
	海外	PLX06-02	I	①進行固形癌患者 ②進行固形癌患者 ③BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 ④結腸・直腸癌患者	①26 ②30 ③32 ④21	①本薬 200、400、800 又は 1,600mg BID 経口投与（初期製剤） ②本薬 160、240、320、360、720、960 又は 1,120mg BID 経口投与（製剤 A 又は製剤 C） ③本薬 960mg BID 反復経口投与（製剤 D 又は市販予定製剤） ④本薬 960mg BID 反復経口投与（製剤 D 又は市販予定製剤）	安全性 有効性 PK
	海外	NP25158	I	BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	7	第 1 日目から第 14 日目まで本薬 960mg BID 反復経口投与し、15 日目の朝に ¹⁴ C 標識した本薬を含む本薬 1 回 960mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	NP25163	I	化学療法既治療の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	52	本薬 240、480、720 又は 960mg BID 反復経口投与	安全性 PK
	海外	NP22676	I	BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	25	第 1 日目及び第 20 日目に CYP 基質薬を単回経口投与、第 6 日目～第 25 日目まで本薬 960mg BID 経口投与	安全性 PK
	海外	NP25396	I	BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	15	絶食下及び食後に本薬 1 回 960mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	NP22657	II	化学療法既治療の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	132	本薬 960mg BID 経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	NO25026	III	化学療法未治療の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	675 ①337 ②338	①本薬 960mg BID 経口投与 ②ダカルバジン 1 回 1,000mg/m ² を 3 週間隔で点滴静注	有効性 安全性 PK

特に記載のない限り、本薬は市販予定製剤が使用された。

BID：1 日 2 回、PK：薬物動態、CYP 基質薬：カフェイン、S-ワルファリン、オメプラゾール、デキストロメトルフアン及びミダゾラム

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK 等に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 臨床薬理試験

健康成人又は BRAF V600 変異を有する根治切除不能（Stage III 又は IV）な悪性黒色腫患者を対象とした以下の臨床薬理試験 5 試験が提出された（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。投与期間中又は最終投与 28 日以内の死亡は、34 例に認められ（NP25158 試験 5 例、NP25163 試験 25 例、NP22676 試験 2 例、NP25396 試験 2 例）、死因は病勢進行 31 例、不明 3 例（NP25163 試験）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.2-1 : PLX102-01P 試験<■■■年 ■月~■■■年 ■月>
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-2 : NP25158 試験<■■■年 ■月~■■■年 ■月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-3 : NP25163 試験<■■■年 ■月~■■■年 ■月>)
- 4) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-1 : NP22676 試験<■■■年 ■月~■■■年 ■月>)
- 5) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4-2 : NP25396 試験<■■■年 ■月~■■■年 ■月>)

(2) 国内臨床試験

国内第 I / II 相試験 (5.3.5.2-3 : JO28178 試験<2012 年 9 月~実施中 [データカットオフ : ■■■年 ■月 ■日] >)

BRAF V600 変異を有する根治切除不能 (Stage III 又は IV) な悪性黒色腫患者 (目標症例数 : 11 例、第 I 相部分 3 例、第 II 相部分 8 例) を対象に、本薬の安全性、有効性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 3 施設で実施された。

本薬の用法・用量は本薬 960mg を BID にて反復経口投与*することとされた。

* : フルサンプリングによる PK 測定日は投与前 10 時間及び投与後 4 時間は絶食、その他は投与前 2 時間及び投与後 1 時間は絶食と設定された。

登録された 11 例全例 (第 I 相部分 3 例、第 II 相部分 8 例) に本薬が投与され、安全性解析対象集団、Full analysis set (以下、「FAS」) とされた。

第 II 相部分における有効性について、本試験の主要評価項目とされた RECIST Ver.1.1 の最良総合効果に基づく奏効率* (独立判定委員会 (以下、「IRC」) 判定) の結果は、下表のとおりであった。

* : NO25026 試験の中間解析 (2010 年 12 月 30 日データカットオフ) におけるダカルバジン群の奏効率を参考に、閾値奏効率は 5% と設定された。

最良総合効果及び奏効率 (RECIST Ver.1.1、IRC 判定、FAS、8 例、■■■年 ■月 ■日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
完全奏効 (CR)	0
部分奏効 (PR)	6 (75.0)
安定 (SD)	1 (12.5)
増悪 (PD)	0
不明	1 (12.5)
奏効 (CR+PR)	6
(奏効率 [95%CI] %)	(75.0 [34.9, 96.8])

CI : 信頼区間

安全性について、投与期間中又は最終投与後 28 日以内の死亡は、1 例に認められた。死因は病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

(3) 海外臨床試験

1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2-1 : PLX06-02 試験<■■■年 ■月~実施中 [データカットオフ : ■■■年 ■月 ■日] >)

①用量漸増コホート

進行固形癌患者 (目標症例数 : 45~55 例) を対象に、本薬の安全性、有効性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 施設で実施された。

用法・用量は、初期製剤による検討では、本薬 200、400、800 又は 1,600mg を BID、■■■をういた製剤による検討では、本薬 160、240、320、360、720、960 又は 1,120mg を BID にて 28 日間反復経口投与*することとされ、28 日間投与後は、中止基準に該当するまで継続投与可能とされた。

* : 投与前 1 時間及び投与後 1 時間は絶食とされた。

用量漸増コホートに登録された 56 例（初期製剤 26 例、■を用いた製剤 30 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。初期製剤による検討において、用量制限毒性（以下、「DLT」）は認められなかった。■を用いた製剤による検討において、DLT が 720mg BID で 1 例に認められたが、症例を追加したところ、DLT を発現した患者が 7 例中 1 例であったため用量漸増された。1,120mg BID では 6 例中 3 例、960mg BID では 6 例中 1 例に DLT が認められたため、本薬の最大耐用量（以下、「MDT」）は 960mg BID とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与 28 日以内の死亡は、12 例（初期製剤 6 例、■を用いた製剤 6 例）に認められた。死因は病勢進行 10 例、病勢進行/敗血症 1 例、不明 1 例*であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

*：69 歳女性。本薬の投与開始後 54 日目に病勢進行と判定され、68 日目に死亡した。死因は不明であり、死因を特定するような情報は得られていない。

②Extension コホート

BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者及び結腸・直腸癌患者（目標症例数：悪性黒色腫患者 20～26 例、結腸・直腸癌患者 約 20 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 960mg を BID にて反復経口投与*することとされ、中止基準に該当するまで継続投与された。

*：投与前 1 時間及び投与後 1 時間は絶食とされた。

Extension コホートに登録された 53 例（悪性黒色腫患者 32 例、結腸・直腸癌患者 21 例）全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与 28 日以内の死亡は、7 例（悪性黒色腫患者 5 例、結腸・直腸癌患者 2 例）に認められ、死因はいずれも病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1：NP22657 試験<■年■月～実施中〔データカットオフ：■年■月■日〕>）

化学療法既治療の BRAF V600 変異を有する根治切除不能（StageⅣ）な悪性黒色腫患者（目標症例数：90 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験が、海外 15 施設で実施された。

本薬の用法・用量は本薬 960mg を BID にて反復経口投与*とされた。

*：PK 採血日には投与前 8 時間及び投与後 4 時間は絶食とされた。

本試験に登録された 132 例全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与 28 日以内の死亡は、16 例に認められ、死因は病勢進行 14 例、肺炎及び急性腎不全*各 1 例であり、このうち急性腎不全は本薬との因果関係が否定されなかった。

*：69 歳女性。本薬の投与開始後 2 日目より全身衰弱、疲労、食欲不振を認め、5 日目に急性腎不全のため、本薬を休薬し、入院となった。入院後に精査・加療が行われるも改善せず、18 日目に死亡した。病理解剖が行われるも、急性腎不全の原因は確定されなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2：NO25026 試験<2010 年 1 月～実施中〔第 1 回データカットオフ：2010 年 12 月 30 日、第 2 回データカットオフ：2012 年 2 月 1 日〕>）

化学療法未治療の BRAF V600 変異*を有する根治切除不能（StageⅢ又はⅣ）な悪性黒色腫患者（目標症例数：680 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性をダカルバジン（以下、「DTIC」）と比較することを目的とした非盲検無作為化試験が、海外 104 施設で実施され

た。

*：試験名は「A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously Untreated Patients With Unresectable Stage III C or Stage IV Melanoma with V600E BRAF Mutation Receiving RO5185426 or Dacarbazine.」であるが、患者の選択基準は「コバス BRAF V600 変異検出キット」により BRAF V600 変異が確認された患者とされており、BRAF V600E 変異陽性例に限定されていなかった。なお、探索的に BRAF の変異型の同定を行った結果、本薬群で 336 例、DTIC 群で 337 例が同定可能であり、V600E 変異型は本薬群で 295 例（88%）、DTIC 群で 303 例（90%）、V600K 変異型は本薬群で 33 例（10%）、DTIC 群で 24 例（7%）、V600D 変異型は本薬群で 0 例、DTIC 群で 1 例、その他変異は本薬群で 0 例、DTIC 群で 1 例、野生型は本薬群で 1 例、DTIC 群で 1 例であった。

本試験では、ランダム化された 675 例（本薬群 337 例、DTIC 群 338 例）が、intent-to-treat（以下、「ITT」）集団として、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が 1 回以上投与され、少なくとも 1 回は安全性評価が行われた 624 例（本薬群 337 例、DTIC 群 287 例）が安全性の解析対象とされた。

本薬の用法・用量は、本薬群では、本薬 960mg を BID にて反復経口投与*すること、DTIC 群では、DTIC 1 回 1000mg/m² を 3 週間間隔で点滴静注することとされた。

*：PK 採血日には投与前 8 時間及び投与後 4 時間は絶食とされた。

本試験では、PLX06-02 試験の Extension コホート及び NP22657 試験の中間解析における有効性に関する成績が良好であったことを踏まえて、米国食品医薬品庁（FDA）との協議に基づき治験実施計画書の改訂が、中間解析前の 2010 年 12 月 30 日に行われた。主な改訂内容は以下のとおりであった。

- PFS（主治医判定）が副次評価項目から主要評価項目に変更され、主要評価項目は OS 及び PFS とされた。
- 試験全体の有意水準が両側 2.5% から両側 5% に変更された。また、2 つの主要評価項目の設定に伴う多重性を調整するため、OS 及び PFS の有意水準はそれぞれ両側 4.5% 及び両側 0.5% とされた。
- PLX06-02 試験の成績に基づき、本薬群に期待する OS の中央値を見直したことにより、OS のハザード比が 0.75 から 0.65 に変更された。当該変更に伴い、最終解析時に必要な OS のイベント数は、試験開始時の 468 件から約 196 件に変更された。
- 試験開始時は、OS の中間解析を 50 及び 75% のイベントが発生した時点で実施する計画とされていたが、50% のイベントが発生した時点でのみ実施することに変更された。また、有意水準の導出にあたって Lan & DeMets 法に基づく α 消費関数が O'Brien-Fleming 型から Pocock 型に変更された。
- データ安全性モニタリング委員会（以下、「DSMB」）がクロスオーバーを勧告し、治験実施計画書の変更が認められた場合は、担当医師の判断により DTIC 群の患者に対して本薬の投与が可能となるように変更された。なお、中間解析の結果、下記のとおり、DTIC 群と比較して、本薬群の OS 及び PFS の統計学的に有意な延長が認められたことから、DTIC 群の患者に対して、DTIC 最終投与日から 14 日以上経過後であれば本薬の投与が可能となるよう、治験実施計画書の改訂（2010 年 12 月 30 日）が行われた。

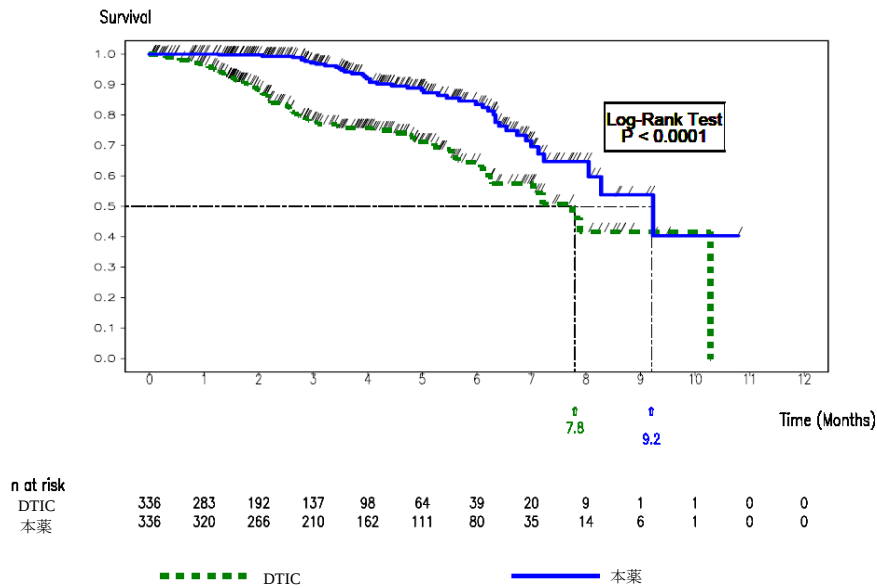
OS（中間解析）及び PFS（最終解析）の解析対象は、ITT 集団のうち、データカットオフ（2010 年 12 月 30 日）のそれぞれ 15 日及び 9 週間前までに無作為化された患者とされ、解析対象例数は OS では 672 例（本薬群 336 例、DTIC 群 336 例）、PFS では 549 例（本薬群 275 例、DTIC 群 274 例）であった。データベースをロックした時点で 118 件の OS イベント及び 286 件の PFS イベントが収集された。

OS 及び PFS（主治医判定）の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、下表及び下図のとおりであり、2010 年 12 月 30 日に開催された DSMB により試験の早期終了が提言された。

OS の中間解析結果 (2010 年 12 月 30 日データカットオフ)

	本薬群	DTIC 群
例数	336	336
死亡数 (%)	43 (12.8)	75 (22.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.23 [8.05, NR]	7.75 [6.28, 10.28]
ハザード比 [95%CI] *1	0.37 [0.26, 0.55]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1 : 非調整 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 非層別 log-rank 検定、有意水準両側 0.032、CI : 信頼区間、NR : not reached

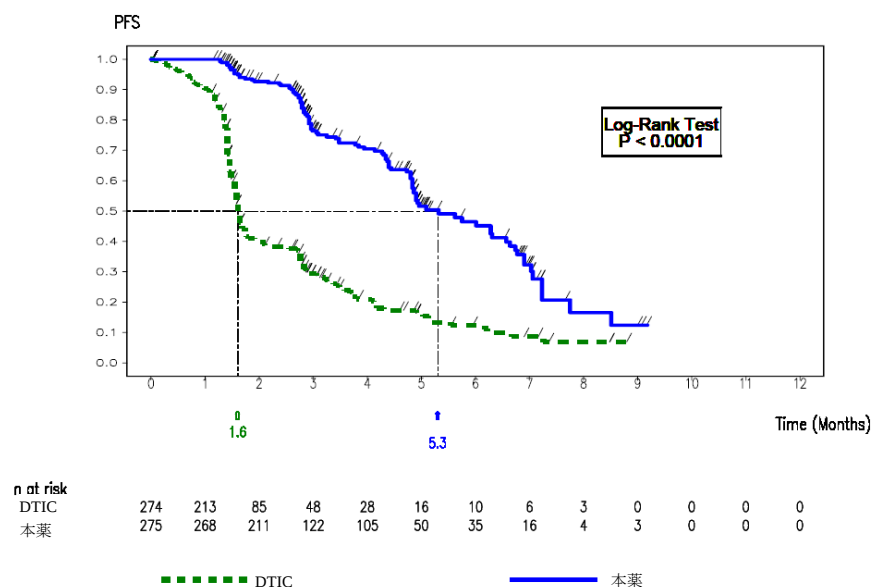


OS の中間解析結果の Kaplan-Meier 曲線 (2010 年 12 月 30 日データカットオフ)

PFS (主治医判定) の最終解析結果 (2010 年 12 月 30 日データカットオフ)

	本薬群	DTIC 群
例数	275	274
イベント数 (%)	104 (37.8)	182 (66.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.32 [4.86, 6.57]	1.61 [1.58, 1.74]
ハザード比 [95%CI] *1	0.26 [0.20, 0.33]	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

*1 : 非調整 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 非層別 log-rank 検定、有意水準両側 0.005、CI : 信頼区間



PFS（主治医判定）の最終解析結果の Kaplan-Meier 曲線（2010 年 12 月 30 日データカットオフ）

安全性について、試験期間中又は本薬投与終了後 28 日以内の死亡は本薬群 38 例、DTIC 群 35 例に認められ、病勢進行以外の理由による死亡は本薬群 4 例（肺炎、不明*、心タンポナーデ及び脳血管発作各 1 例）、DTIC 群 4 例（肺炎、ショック、呼吸困難及び心停止各 1 例）であり、このうち本薬群の不明 1 例及び DTIC 群のショック 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

*：42 歳女性。本薬の投与開始後 75 日目に気分の落ち込みがあり、入院となった。83 日目に意識レベルが低下し、ステロイド投与等開始されるも、86 日目に死亡した。死因は不明だが、頭蓋内腫瘍出血が疑われている。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な試験は、化学療法未治療の BRAF V600 変異を有する根治切除不能（StageⅢ又はⅣ）な悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（NO25026 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人における本薬の有効性及び安全性については、BRAF V600 変異を有する根治切除不能（StageⅢ又はⅣ）な悪性黒色腫患者を対象として実施された国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（JO28178 試験）を中心に評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法未治療の BRAF V600 変異を有する根治切除不能（StageⅢ又はⅣ）な悪性黒色腫患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

機構は、NO25026 試験において DTIC を対照薬として設定した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NO25026 試験が開始された 2006 年時点において、根治切除不能（StageⅢ又はⅣ）な悪性黒色腫に対して DTIC 単独投与と比較して生存期間の延長を示した薬剤は存在せず、臨床現場における標準的な治療は DTIC 単独投与であったことから、当該試験において、DTIC を対照薬と設定した。

機構は、申請者の回答を了承した。

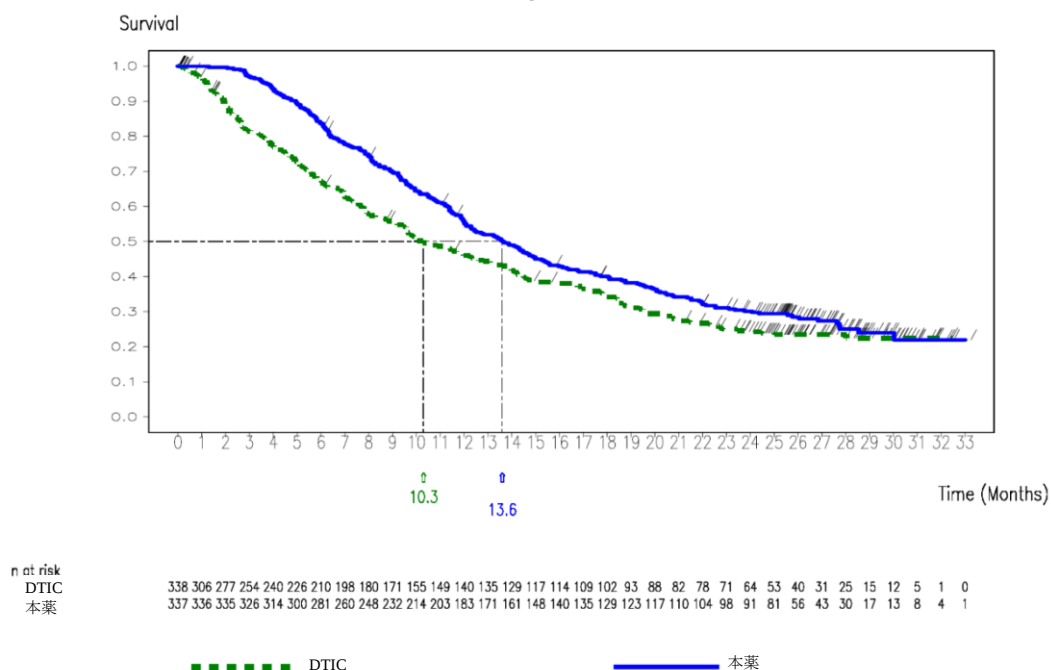
2) 有効性の評価項目及び評価結果について

機構は、有効性の評価項目について、化学療法未治療の BRAF V600 変異を有する根治切除不能 (Stage III 又は IV) な悪性黒色腫患者を対象とした NO25026 試験における主要評価項目の一つとして、OS が設定されたことは適切であったと考える。

有効性の評価結果について、NO25026 試験において、予め設定された有効性の判断基準を満たした (「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 3 海外第 III 相試験」の項参照)。また、OS については、DSMB の提言に基づく早期試験終了後も、4 時点 (200、334、399 及び 420 イベント発生時) で追加解析が行われ、420 イベント発生時の OS の追加解析結果は下表及び下図のとおりであった。なお、DTIC 群において 84/338 例 (24.9%) に本薬が投与された。

OS の追加解析結果 (ITT 集団、■■■年■■月■■日データカットオフ)		
	本薬群	DTIC 群
例数	337	338
死亡数 (%)	242 (71.8)	236 (69.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.63 [12.02, 15.34]	10.28 [9.07, 12.81]
ハザード比 [95%CI] *1	0.79 [0.66, 0.95]	
p 値 (両側) *2	0.0099	

*1: 非調整 Cox 比例ハザードモデル、*2: 非層別 log-rank 検定、CI: 信頼区間



OS の追跡解析結果の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、■■■年■■月■■日データカットオフ)

なお、NO25026 試験では試験開始後に治験実施計画書の改訂が行われ、有効性の解析計画が変更されたが (「<提出された資料の概略><評価資料> (3) 3 海外第 III 相試験」の項参照)、中間解析時点の OS の p 値 (両側) (3.46×10^{-7}) は、治験実施計画書の改訂前の設定に基づき、O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を使用した場合の中間解析時点での OS の有意水準 (1.45×10^{-6}) を下回っていた。

機構は、以下のように考える。

NO25026 試験において、DTIC 群と比較して本薬群で OS の統計学的に有意な延長が認められていること等から、本薬の有効性は示されたと判断した。

3) 日本人患者における有効性について

JO28178 試験における奏効率の 95%CI の下限値は、事前に設定した閾値 (5%) を上回った (「<提出された資料の概略><評価資料> (2) 国内臨床試験」の項参照)。なお、NO25026 試験の副次評価項目とされた RECIST Ver.1.1 の最良総合効果に基づく奏効率 (主治医判定) (%) [95%CI] *は、本薬群で 48.4 [41.6, 55.2]、DTIC 群で 5.5 [2.8, 9.3] であった。

*: 2010 年 12 月 30 日データカットオフ、中間解析において奏効率 (主治医判定) の解析対象は ITT 集団のうち、データカットオフ日の 14 週間前までに無作為化された患者とされたことから、解析対象例数は、本薬群 219 例、DTIC 群 220 例。

機構は、以下のように考える。

日本人患者の成績は JO28178 試験の少数例に限られており、評価には限界があるものの、上記の結果から、日本人の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

(3) 安全性について (有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、二次性悪性腫瘍 (cuSCC、基底細胞癌等)、皮膚障害 (発疹関連事象、スティーブンス・ジョンソン症候群 (以下、「SJS」)、中毒性表皮壊死融解症 (以下、「TEN」))、過敏症 (好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (以下、「DRESS」) を含む)、QT/QTc 間隔延長、光線過敏症、肝機能障害、眼障害 (ブドウ膜炎等)、骨髄抑制であり、本薬の使用にあたっては、当該事象の発現に注意すべきであると考ええる。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、有害事象の観察や管理、休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。なお、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後も継続的に情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

1) 本薬の安全性プロファイルについて

NO25026 試験及び JO28178 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要			
	JO28178 試験*1 11 例	例数 (%)	
		NO25026 試験*2	
		本薬群 337 例	DTIC 群 287 例
全有害事象	11 (100)	335 (99.4)	264 (92.0)
Grade 3 以上の有害事象	3 (27.2)	223 (66.2)	103 (35.9)
Grade 5 の有害事象	0	8 (2.4)	7 (2.4)
重篤な有害事象	1 (9.1)	158 (46.9)	53 (18.5)
投与中止に至った有害事象	0	24 (7.1)	6 (2.1)
休薬又は減量に至った有害事象	6 (54.5)	161 (47.8)	52 (18.1)

NO25026 試験の DTIC 群において、本薬投与後に発現した事象は有害事象として取り扱われていない。

*1: 年 月 日データカットオフ、*2: 2012 年 2 月 1 日データカットオフ

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象 (NO25026 試験、2012 年 2 月 1 日データカットオフ)

基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)			
	本薬群 337 例		DTIC 群 287 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
悪心	128 (38.0)	7 (2.1)	129 (44.9)	5 (1.7)
疲労	156 (46.3)	10 (3.0)	100 (34.8)	6 (2.1)
関節痛	190 (56.4)	20 (5.9)	11 (3.8)	3 (1.0)
発疹	139 (41.2)	30 (8.9)	6 (2.1)	0
脱毛症	162 (48.1)	0	7 (2.4)	0
下痢	120 (35.6)	5 (1.5)	36 (12.5)	1 (0.3)
嘔吐	72 (21.4)	7 (2.1)	79 (27.5)	3 (1.0)
光線過敏性反応	133 (39.5)	13 (3.9)	13 (4.5)	0
頭痛	112 (33.2)	5 (1.5)	29 (10.1)	0
便秘	48 (14.2)	3 (0.9)	72 (25.1)	0
発熱	71 (21.1)	2 (0.6)	28 (9.8)	2 (0.7)
皮膚乳頭腫	97 (28.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
過角化	96 (28.5)	5 (1.5)	1 (0.3)	0
食欲減退	73 (21.7)	2 (0.6)	24 (8.4)	1 (0.3)
四肢痛	72 (21.4)	3 (0.9)	19 (6.6)	5 (1.7)
そう痒症	85 (25.2)	5 (1.5)	5 (1.7)	0
末梢性浮腫	68 (20.2)	3 (0.9)	15 (5.2)	0
皮膚乾燥	78 (23.1)	0	2 (0.7)	0
無力症	48 (14.2)	2 (0.6)	28 (9.8)	2 (0.7)
咳嗽	43 (12.8)	0	24 (8.4)	1 (0.3)
cuSCC	65 (19.3)	65 (19.3)	2 (0.7)	2 (0.7)
背部痛	43 (12.8)	1 (0.3)	20 (7.0)	1 (0.3)
味覚異常	52 (15.4)	0	11 (3.8)	0
呼吸困難	36 (10.7)	5 (1.5)	26 (9.1)	8 (2.8)
紅斑	56 (16.6)	0	6 (2.1)	0
サンバーン	54 (16.0)	1 (0.3)	0	0
筋肉痛	49 (14.5)	4 (1.2)	5 (1.7)	0
日光角化症	40 (11.9)	0	12 (4.2)	0
筋骨格痛	39 (11.6)	1 (0.3)	12 (4.2)	1 (0.3)
不眠症	34 (10.1)	0	16 (5.6)	0
浮動性めまい	36 (10.7)	3 (0.9)	14 (4.9)	0
脂漏性角化症	45 (13.4)	1 (0.3)	3 (1.0)	0
腹痛	34 (10.1)	7 (2.1)	14 (4.9)	2 (0.7)
ケラトアカントーマ	37 (11.0)	34 (10.1)	2 (0.7)	2 (0.7)
皮膚病変	36 (10.7)	0	3 (1.0)	0
好中球減少症	2 (0.6)	1 (0.3)	34 (11.8)	26 (9.1)
斑状丘疹状皮疹	34 (10.1)	9 (2.7)	1 (0.3)	0

cuSCC：皮膚有棘細胞癌

申請者は、NO25026 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

DTIC 群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、疲労、関節痛、発疹、脱毛症、光線過敏性反応、下痢、そう痒症、頭痛、発熱、過角化、皮膚乳頭腫、食欲減退、四肢痛、皮膚乾燥、末梢性浮腫、筋肉痛、cuSCC、味覚異常、紅斑、サンバーン、脂漏性角化症及びケラトアカントーマであった。また、DTIC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、cuSCC、基底細胞癌、発疹、ケラトアカントーマ、光線過敏性反応、 γ -GTP 増加、関節痛、斑状丘疹状皮疹及び血中 ALP 増加であった。さらに、DTIC 群と比較して本薬群で 1%以上発現率が高かった重篤な有害事象は、cuSCC

(本薬群：65/337 例 (19.3%)、DTIC 群：2/287 例 (0.7%)、以下、同様)、ケラトアカン
トーマ (37/337 例 (11.0%)、2/287 例 (0.7%))、悪性黒色腫 (6/337 例 (1.8%)、0 例)、
基底細胞癌 (5/337 例 (1.5%)、1/287 例 (0.3%)) 及び発疹 (4/337 例 (1.2%)、0 例) で
あった。投与中止に至った有害事象のうち、DTIC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上
高かった有害事象はなく、休薬又は減量に至った有害事象のうち、DTIC 群と比較して本薬
群で発現率が 3%以上高かった有害事象は、発疹 (本薬群：38/337 例 (11.3%)、DTIC 群：
0 例、以下同様)、関節痛 (25/337 例 (7.4%)、1/287 例 (0.3%))、血中 ALP 増加 (12/337
例 (3.6%)、0 例) 及び γ -GTP 増加 (13/337 例 (3.9%)、0 例) であった。

機構は、本薬の安全性の国内外差について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NO25026 試験の本薬群と JO28178 試験の比較を行い、両試験で 20%以上発現率に差異が
認められた有害事象は下表のとおりであった。また、重篤な有害事象は、NO25026 試験で
46.9%、JO28178 試験で 9.1%に認められた。

NO25026 試験の本薬群及び JO28178 試験で 20%発現率に差が認められた有害事象				
基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)			
	JO28178 試験		NO25026 試験 (本薬群)	
	11 例		337 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	11 (100)	3 (27.3)	335 (99.4)	223 (66.2)
関節痛	10 (90.9)	0	190 (56.4)	20 (5.9)
下痢	1 (9.1)	0	120 (35.6)	5 (1.5)
そう痒症	0	0	85 (25.2)	5 (1.5)
皮膚乾燥	0	0	78 (23.1)	0
四肢痛	0	0	72 (21.4)	3 (0.9)
筋肉痛	7 (63.6)	0	49 (14.5)	4 (1.2)
斑状丘疹状皮疹	5 (45.5)	1 (9.1)	34 (10.1)	9 (2.7)
口腔咽頭痛	3 (27.3)	0	22 (6.5)	0
脾粒腫	3 (27.3)	0	10 (3.0)	0
倦怠感	3 (27.3)	0	4 (1.2)	0
肝障害	3 (27.3)	1 (9.1)	0	0

機構は、以下のように考える。

NO25026 試験において、DTIC 群と比較して本薬群では全有害事象、Grade 3 以上の有害
事象及び重篤な有害事象の発現率が高いものの、死亡に至った有害事象の発現率に大きな
差異はなく、休薬、減量、投与中止等の適切な対応により、本薬の忍容は可能と考える。た
だし、DTIC 群と比較して本薬群で Grade 3 以上の発現率が 2%以上高かった有害事象又は重
篤な有害事象の発現率が 1%以上高かった有害事象である cuSCC、基底細胞癌、悪性黒色腫
等の二次性悪性腫瘍、 γ -GTP 増加、血中 ALP 増加等の肝機能障害、発疹、斑状丘疹状皮疹、
光線過敏性反応及び関節痛については、本薬投与時に特に注意が必要と考える。したがって、
当該情報については、添付文書等により医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

また、本薬の安全性プロファイルに関する国内外差の比較には限界があるものの、臨床試
験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象については、国
内での使用において特に注意する必要があることから、当該事象の発現状況については、添
付文書等により医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

さらに、日本人患者に対する本薬の使用患者数は極めて限られており、本薬の安全性情報
が十分に蓄積されているとは言えないと考えることから、製造販売後において、日本人患者
における本薬の安全性情報の速やかな収集が必要と考える (「(6) 製造販売後の検討事項に
ついて」の項参照)。

機構は、以下の項では、主に NO25026 試験及び JO28178 試験での安全性の結果を基に、重篤な有害事象、本薬の用量調節を必要とした有害事象等に着目して検討を行った。

2) 二次性悪性腫瘍（cuSCC、基底細胞癌等）

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍について、以下のように説明している。

①cuSCC（ケラトアkantomaを含む）

cuSCC（ケラトアkantomaを含む）について評価するために、MedDRA 基本語の「ボーエン病」、「ケラトアkantoma」及び「皮膚有棘細胞癌」に該当する事象を集計した。

NO25026 試験及び JO28178 試験における cuSCC（ケラトアkantomaを含む）の発現状況は下表のとおりであった。

cuSCC（ケラトアkantoma含む）の発現状況（NO25026 試験及び JO28178 試験）						
基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)					
	JO28178 試験 11 例		NO25026 試験			
			本薬群 337 例		DTIC 群 287 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
cuSCC (ケラトアkantomaを含む)	0	0	92 (27.3)	89 (26.4)	4 (1.4)	4 (1.4)
cuSCC	0	0	65 (19.3)	65 (19.3)	2 (0.7)	2 (0.7)
ケラトアkantoma	0	0	37 (11.0)	34 (10.1)	2 (0.7)	2 (0.7)
ボーエン病	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0

cuSCC：皮膚有棘細胞癌

NO25026 試験における cuSCC（ケラトアkantomaを含む）は本薬群 92/337 例（27.3%）、DTIC 群 4/287 例（1.4%）であり、cuSCC が疑われる事象の発現時には、Grade 3 かつ重篤な有害事象として報告するよう定義されていたことから、ケラトアkantoma 3 例以外は Grade 3 かつ重篤な有害事象であった。本薬群において cuSCC（ケラトアkantomaを含む）が認められた患者のうち、6 例（1.8%）で本薬が休薬又は減量されたが、cuSCC（ケラトアkantomaを含む）により投与中止に至った患者は認められず、多くは外科的切除により管理可能であった。なお、外科的切除後、本薬が継続投与され、再発現した患者は 36 例であった。JO28178 試験においては、cuSCC（ケラトアkantomaを含む）は認められなかった。

cuSCC（ケラトアkantomaを含む）の発現時期は、NO25026 試験において、初回発現までの期間中央値が 9.07 週（範囲：2.29～66.00 週）であり、初回発現日から再発現までの期間中央値が 6.15 週（範囲：1.14～41.71 週）であった。

②cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍（基底細胞癌等）

NO25026 試験及び JO28178 試験における本薬群における cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍の発現状況は下表のとおりであった。

cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍の発現状況（NO25026 試験及び JO28178 試験）						
基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)					
	JO28178 試験 11 例		NO25026 試験			
			本薬群 337 例		DTIC 群 287 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
基底細胞癌	0	0	9 (2.7)	9 (2.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
悪性黒色腫	0	0	8 (2.4)	6 (1.8)	0	0
転移性悪性黒色腫	0	0	1 (0.3) *	0	0	0
上皮内癌	0	0	1 (0.3)	0	0	0

基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)					
	JO28178 試験 11 例		NO25026 試験			
			本薬群 337 例		DTIC 群 287 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
中枢神経系転移	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
扁桃癌	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

* : Grade 不明

cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍を発現した患者一覧 (NO25026 試験の本薬群)

年齢	性別	基本語 (MedDRA/J ver.15.1)	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	治験薬	治療内容	重篤性	本薬との 因果関係	転帰
74	男	基底細胞癌	3	61	65	変更なし	切除	重篤	あり	回復
		基底細胞癌	3	27	1	変更なし	切除	重篤	あり	回復
77	男	基底細胞癌	3	202	1	変更なし	切除	重篤	あり	回復
		基底細胞癌	3	293	1	変更なし	切除	重篤	あり	回復
		基底細胞癌	3	335	1	変更なし	切除	重篤	あり	回復
57	男	基底細胞癌	3	93	21	変更なし	掻爬・電気凝固	非重篤	あり	回復
68	男	上皮内癌	2	64	1	変更なし	切除	非重篤	あり	回復
83	男	基底細胞癌	3	22	1	変更なし	切除	非重篤	あり	回復
68	女	中枢神経系転移	1	404	-	減量・休薬	放射線照射	非重篤	なし	未回復
		中枢神経系転移	2	359	-	変更なし	なし	非重篤	なし	未回復
52	男	中枢神経系転移	不明	441	-	減量・休薬	不明	非重篤	なし	未回復
		中枢神経系転移	5	630	-	中止	なし	重篤	なし	死亡
51	男	基底細胞癌	3	36	41	変更なし	なし	重篤	なし	回復
		基底細胞癌	3	76	1	変更なし	不明	重篤	なし	回復
70	女	基底細胞癌	3	308	1	変更なし	切除	重篤	あり	回復
48	男	基底細胞癌	3	202	1	変更なし	掻爬	非重篤	あり	回復
65	男	基底細胞癌	3	355	19	変更なし	掻爬・焼灼	重篤	あり	回復
53	男	扁桃癌	4	556	-	変更なし	生検	重篤	あり	未回復
52	女	基底細胞癌	3	358	-	変更なし	なし	非重篤	不明	未回復
57	男	悪性黒色腫	1	197	1	変更なし	切除	非重篤	なし	回復
32	男	悪性黒色腫	2	162	1	変更なし	切除	非重篤	なし	回復
55	女	悪性黒色腫	3	85	1	変更なし	切除	重篤	なし	回復
51	女	悪性黒色腫	3	253	35	変更なし	切除	重篤	あり	回復
75	男	悪性黒色腫	3	31	34	変更なし	切除	重篤	なし	回復
57	女	悪性黒色腫	3	84	42	変更なし	切除	重篤	あり	回復
		悪性黒色腫	3	169	55	変更なし	切除	重篤	あり	回復
54	女	悪性黒色腫	3	43	36	変更なし	切除	重篤	あり	回復
70	女	悪性黒色腫	3	174	1	変更なし	切除	重篤	あり	回復
75	女	転移性悪性黒色腫	不明	70	-	変更なし	なし	非重篤	なし	未回復

機構は、以下のように考える。

NO25026 試験では本薬投与により約 30%の患者で cuSCC (ケラトアkantomaを含む)が発現している。また、NO25026 試験における cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍の発現状況及び本薬の作用機序 (「3. (i) <審査の概略> (2) 本薬投与による cuSCC を含む二次性悪性腫瘍の発現について」の項参照) を踏まえると、本薬投与により cuSCC に限らず二次性悪性腫瘍が発現する可能性があると考ええる。

しかしながら、NO25026 試験において、本薬との因果関係が否定されている事象を除いて、二次性悪性腫瘍により本薬の投与を中止した患者は認められず、当該事象は外科的切除並びに本薬の休薬又は減量により管理可能であったこと、本薬が根治切除不能な悪性黒色

腫を対象とした薬剤であること（「（4）臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照）を考慮すると、これらの事象の発現は許容可能と考える。ただし、本薬投与時には定期的に患者の状態を確認し、必要に応じて、外科的切除等の対応がなされるよう、また、本薬投与中の皮膚病変出現時には医療機関を受診する等の対応を行うよう、添付文書等により医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

3) 皮膚障害（発疹関連事象、SJS 及び TEN）

申請者は、本薬投与による発疹について、以下のように説明している。

発疹に関連する有害事象（以下、「発疹関連事象」）として、MedDRA PT「皮膚炎」、「水疱性皮膚炎」、「紅斑」、「毛包炎」、「全身紅斑」、「発疹」、「紅斑性皮疹」、「毛孔性皮疹」、「全身性皮疹」、「斑状皮疹」、「斑状丘疹状皮疹」、「斑水疱性皮疹」、「麻疹様発疹」、「丘疹性皮疹」、「丘疹落屑性皮疹」、「そう痒性皮疹」、「膿疱性皮疹」及び「小水疱性皮疹」に該当する事象を集計した。

発疹関連事象の発現状況（NO25026 試験及び JO28178 試験）

基本語 (MedDRAver.15.1)	例数 (%)					
	JO28178 試験 11 例		NO25026 試験			
			本薬群 337 例		DTIC 群 287 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発疹関連事象	10 (90.9)	1 (9.1)	236 (70.0)	44 (13.1)	18 (6.3)	0
発疹	5 (45.5)	0	139 (41.2)	30 (8.9)	6 (2.1)	0
紅斑	3 (27.3)	0	56 (16.6)	0	6 (2.1)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (45.5)	1 (9.1)	34 (10.1)	9 (2.7)	1 (0.3)	0
毛包炎	0	0	28 (8.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	0
丘疹性皮疹	0	0	16 (4.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
紅斑性皮疹	0	0	9 (2.7)	2 (0.6)	0	0
全身性皮疹	0	0	8 (2.4)	3 (0.9)	0	0
皮膚炎	0	0	7 (2.1)	0	1 (0.3)	0
斑状皮疹	0	0	7 (2.1)	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	3 (0.9)	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	3 (0.9)	0	0	0
毛孔性皮疹	0	0	2 (0.6)	0	0	0
小水疱性皮疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
全身紅斑	0	0	1 (0.3)	0	0	0

NO25026 試験における発疹関連事象は本薬群 236/337 例（70.0%）、DTIC 群 18/287 例（6.3%）、Grade 3 以上は本薬群 44/337 例（13.1%）であった。重篤な有害事象は、本薬群 4/337 例（1.2%）、発疹関連事象により本薬投与中止に至った患者は 2 例（0.6%）に認められた。

JO28178 試験における発疹関連事象は 10/11 例（90.9%）、Grade 3 以上は 1/11 例（9.1%）であった。発疹関連事象により本薬の休薬又は減量に至った患者は 2 例（18.2%）に認められ、発疹関連事象により投与中止に至った患者及び重篤な発疹関連事象は認められなかった。

発疹関連事象の発現時期は、NO25026 試験において、初回発現までの期間中央値が 1.86 週（範囲：0.14～63.14 週）であった。

また、申請者は発疹関連事象として集計していない、SJS 及び TEN について、以下のように説明している。

臨床試験（本申請で試験成績が提出されていない臨床試験を含む）における SJS 及び TEN の発現状況（■■■■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ）は以下のとおりであった。

SJS 患者の重症度、対処内容及び転帰

試験	年齢	性別	Grade	発現までの 日数	対処内容	本薬との 因果関係	転帰	特記事項
MO25515*	54	女	4	2	薬物治療（抗ヒスタミン薬、ステロイド、抗生物質、昇圧剤、モルヒネ、アルブミン等）	あり	回復	発熱、皮膚落屑あり
NO25026 (本薬群)	76	女	3	17	薬物治療（ステロイド、抗ウィルス薬）	あり	未回復	顔面、体幹、四肢、口腔、性器等への広がりあり

*：安全性の確認を目的とした海外製造販売後臨床試験

TEN 患者の重症度、対処内容及び転帰

試験	年齢	性別	Grade	発現までの 日数	対処内容	本薬との 因果関係	転帰	特記事項
MO25515*	47	男	不明	20	薬物治療（免疫グロブリン、ステロイド、抗生物質、補液等）	あり	回復	結膜、背部、頸部、口腔、性器等への広がり、発熱あり
MO25515*	76	男	不明	21	挿管、薬物治療（β1 遮断薬、オキシコドン、抗凝固薬、β2 刺激薬、抗コリン薬等）	あり	回復	顔面、腹部、背部、四肢への広がり、呼吸不全、発熱あり
MO25515*	80	女	4	28	薬物治療（ステロイド）	あり	死亡	紅斑丘疹反応あり
NO25026 (本薬群)	28	女	不明	27	不明	あり	軽快	顔面、体幹、四肢への広がりあり

*：安全性の確認を目的とした海外製造販売後臨床試験

機構は、以下のように考える。

NO25026 試験において、本薬投与により重篤な皮膚障害（SJS 及び TEN）が認められており、死亡例も認められていることから、当該事象の発現には注意が必要であると考え。重篤な皮膚障害発現時の対応、発疹関連事象を含む本薬投与による皮膚障害の発現状況については、添付文書等により医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

4) 過敏症（DRESS を含む）

申請者は、本薬投与による過敏症について、以下のように説明している。

過敏症に関連する事象（過敏症関連事象）として、MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応」及び「血管浮腫」に該当する事象を集計した。

いずれかの群で発現率が 1%以上の過敏症関連事象（NO25026 試験及び JO28178 試験）

基本語 (MedDRAver.15.1)	例数 (%)					
	JO28178 試験 11 例		NO25026 試験			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade 337 例	Grade 3 以上	全 Grade DTIC 群 287 例	Grade 3 以上
過敏症関連事象	9 (81.8)	0	260 (77.2)	51 (15.1)	80 (27.9)	12 (4.2)
発疹	5 (45.5)	0	139 (41.2)	30 (8.9)	6 (2.1)	0
そう痒症	0	0	85 (25.2)	5 (1.5)	5 (1.7)	0
末梢性浮腫	2 (18.2)	0	68 (20.2)	3 (0.9)	15 (5.2)	0
咳嗽	1 (9.1)	0	43 (12.8)	0	24 (8.4)	1 (0.3)
呼吸困難	0	0	36 (10.7)	5 (1.5)	26 (9.1)	8 (2.8)
紅斑	3 (27.3)	0	56 (16.6)	0	6 (2.1)	0
潮紅	0	0	16 (4.7)	0	6 (2.1)	0
紅斑性皮疹	0	0	9 (2.7)	2 (0.6)	0	0
蕁麻疹	0	0	8 (2.4)	0	1 (0.3)	0
眼充血	0	0	8 (2.4)	1 (0.3)	0	0
全身性皮疹	0	0	8 (2.4)	3 (0.9)	0	0

基本語 (MedDRAver.15.1)	例数 (%)					
	JO28178 試験 11 例		NO25026 試験			
	全 Grade	Grade 3 以上	本薬群 337 例		DTIC 群 287 例	
			全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低血圧	0	0	1 (0.3)	0	7 (2.4)	3 (1.0)
浮腫	0	0	7 (2.1)	0	1 (0.3)	0
顔面浮腫	0	0	7 (2.1)	0	0	0
胸部不快感	0	0	3 (0.9)	0	4 (1.4)	0
口唇腫脹	0	0	5 (1.5)	0	0	0

NO25026 試験における過敏症関連事象は、本薬群 260/337 例 (77.2%)、DTIC 群 80/287 例 (27.9%) であり、Grade 3 以上は本薬群 51/337 例 (15.1%)、DTIC 群 12/287 例 (4.2%) であった。重篤な過敏症関連事象は本薬群 9/337 例 (2.7%)、DTIC 群 6/287 例 (2.1%) に認められた。休薬又は減量に至った過敏症関連事象は本薬群 55/337 例 (16.3%)、DTIC 群 1/287 例 (0.3%)、投与中止に至った過敏症関連事象は本薬群 3/337 例 (0.9%)、DTIC 群 2/287 例 (0.7%) に認められた。本薬群における重篤な過敏症関連事象のうち、発疹 4 例、末梢性浮腫、呼吸困難及び眼窩浮腫各 1 例について、治験薬との因果関係は否定されなかった。

JO28178 試験における過敏症関連事象は、9/11 例 (81.8%) であり、また、Grade 3 以上及び重篤な過敏症関連事象は認められなかった。

NO25026 試験及び JO28178 試験において重篤な事象としてショックは認められていないものの、NP25163 試験では重篤な事象としてショック 1 例が認められている。

また、本承認申請時に提出されていない臨床試験において DRESS が認められており、DRESS の発現状況 (■■■■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ) は下表のとおりであった。

DRESS が認められた患者の重症度、対処内容及び転帰								
試験	年齢	性別	Grade	発現までの日数	対処内容	本薬との因果関係	転帰	特記事項
GO27826*1	65	男	3	0	薬物治療 (ステロイド)	あり	回復	紅皮症、顔面浮腫あり
GO27826*1	57	男	2	10	薬物治療 (ステロイド)	あり	回復	麻疹様発疹、足、大腿、腹部、胸部、足関節への広がりあり
GO28141*2	29	女	3	9	薬物治療 (ステロイド)	あり	回復	顔面、頸部、胸背部、腹部、足、口腔粘膜への広がりあり
GO28141*2	35	男	4	21	薬物治療 (ステロイド、抗ヒスタミン薬)	あり	回復	掻痒感を伴う発疹、肝機能異常あり
MO25515*3	60	男	不明	25	薬物治療 (抗生物質)	あり	回復	肝機能異常あり
MO25515*3	55	女	不明	9	薬物治療 (ステロイド、抗ヒスタミン薬、抗凝固薬)	あり	回復	全身性の発疹、浮腫、肝機能異常、腎機能異常あり

*1 : BRAF V600 変異を有する再発リスクの高い術後悪性黒色腫患者を対象とした術後補助化学療法の有効性及び安全性を検討する海外第Ⅲ相試験

*2 : BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした本薬の単独投与と本薬と GDC-0973 (MEK1/2 阻害薬) との併用投与の有効性及び安全性を比較する海外第Ⅲ相試験

*3 : 安全性の確認を目的とした海外製造販売後臨床試験

機構は、以下のように考える。

本薬投与によりショックや DRESS 等の重篤な過敏症関連事象が発現しており、当該事象の発現には注意が必要と考える。したがって、当該事象発現時の対応、過敏症関連事象の発現状況等について、添付文書により医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

5) QT/QTc 間隔延長

申請者は、本薬投与による QT/QTc 間隔延長について、以下のように説明している。

QT/QTc 間隔延長に関連する有害事象として、MedDRA SMQ「トルサード ド ポアント /QT 延長（広義）」に該当する事象を集計した。

NO25026 試験及び JO28178 試験における QT/QTc 間隔延長の発現状況は下表のとおりであった。

QT/QTc 間隔延長の発現状況（NO25026 試験及び JO28178 試験）						
基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)					
	JO28178 試験 11 例		NO25026 試験			
			本薬群 337 例		DTIC 群 287 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
QT/QTc 間隔延長	3 (27.3)	0	15 (4.5)	4 (1.2)	4 (1.4)	3 (1.0)
心電図 QT 延長	2 (18.2)	0	10 (3.0)	0	0	0
失神	0	0	3 (0.9)	2 (0.6)	2 (0.7)	2 (0.7)
意識消失	1 (9.1)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	1 (0.3)	0
心停止	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

NO25026 試験の本薬群において認められた QT/QTc 間隔延長のうち、3 例 (0.9%) で本薬の休薬又は減量に至ったが、QT/QTc 間隔延長により投与中止に至った患者は認められなかった。本薬群における意識消失 2 例及び失神 1 例は重篤な事象であったが、いずれも本薬との因果関係は否定されており、本薬の投与を中止することなく回復した。

JO28178 試験においては、QT/QTc 間隔延長による本薬の休薬又は減量及び投与中止に至った事象、並びに重篤な QT/QTc 間隔延長は認められなかった。

QT/QTc 間隔延長の発現時期は、NO25026 試験において、初回発現までの期間中央値が 6.14 週（範囲：0.71～29.57 週）であった。

機構は、以下のように考える。

本薬投与により QT/QTc 間隔が延長する可能性が示唆されているものの（「(ii) <提出された資料の概略> (6) 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討」の項参照）、NO25026 試験では定期的に心電図検査等を行い、必要に応じて本薬の休薬又は減量等の対応により管理可能であった。したがって、本薬投与中は、定期的に心電図検査、電解質検査等、患者の観察を十分に行い、休薬、減量、中止等の適切な対応を行うよう添付文書等により注意喚起する必要があると考える。

6) 光線過敏症

申請者は、本薬投与による光線過敏症について、以下のように説明している。

光線過敏症を示す有害事象として、MedDRA PT「光線過敏性反応」及び「サンバーン」に該当する事象を集計した。なお、海外第 I 相試験（PLX06-02 試験）において中等度から高度の光線過敏症が発現したことを踏まえ、NO25026 試験及び JO28178 試験では、日光照射を避けるよう注意喚起して実施した。

NO25026 試験における光線過敏症は、本薬群 162/337 例 (48.1%)、DTIC 群 13/287 例 (4.5%) であり、Grade 3 以上は、本薬群 14/337 例 (4.2%) であった。本薬群において、6/337 例 (1.8%) で光線過敏症により休薬又は減量に至ったが、光線過敏症により投与中止に至った患者及び重篤な光線過敏症は認められなかった。

JO28178 試験における光線過敏症は 3/11 例 (27.3%) であり、いずれも Grade 2 以下であった。本薬の休薬又は減量に至った光線過敏症及び重篤な光線過敏症は認められなかった。

光線過敏症の発現時期は、NO25026 試験において、初回発現までの期間中央値が 2.57 週（範囲：0.14～74.86 週）であった。

機構は、以下のように考える。

NO25026 試験及び JO28178 試験において、日光照射を避けるよう注意喚起して実施した結果、光線過敏症による本薬の投与中止及び重篤な光線過敏症は認められず、当該事象は管理可能であった。したがって、本薬投与時には日光照射を避けるよう、添付文書等により医療現場に適切に注意喚起する必要がある。

7) 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。
肝機能障害を示す有害事象として、MedDRA SMQ「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広義）」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（広義）」及び「薬剤に関連する肝障害—重症事象のみ」に該当する事象を集計した。

NO25026 試験及び JO28178 試験における肝機能障害の発現状況は下表のとおりであった。

肝機能障害の発現状況 (NO25026 試験及び JO28178 試験)						
基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)					
	JO28178 試験 11 例		NO25026 試験			
	全 Grade	Grade 3 以上	本薬群 337 例	DTIC 群 287 例	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	5 (45.5)	1 (9.1)	91 (27.0)	38 (11.3)	19 (6.6)	6 (2.1)
ALT 増加	0	0	28 (8.3)	6 (1.8)	5 (1.7)	1 (0.3)
血中 ALP 増加	0	0	32 (9.5)	11 (3.3)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (9.1)	0	29 (8.6)	5 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
γ-GTP 増加	0	0	23 (6.8)	14 (4.2)	4 (1.4)	0
AST 増加	0	0	23 (6.8)	3 (0.9)	3 (1.0)	0
高ビリルビン血症	0	0	9 (2.7)	3 (0.9)	0	0
腹水	0	0	4 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.7)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	4 (1.2)	0	1 (0.3)	0
肝細胞損傷	0	0	3 (0.9)	2 (0.6)	2 (0.7)	0
肝酵素上昇	0	0	3 (0.9)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
低アルブミン血症	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
肝機能検査異常	0	0	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0
胆汁うっ滞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
肝腫大	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
肝臓痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
抱合ビリルビン増加	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
肝硬変	0	0	1 (0.3)	0	0	0
肝毒性	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝嚢胞	0	0	1 (0.3)	0	0	0
季肋下肝触知	0	0	0	0	1 (0.3)	0
急性肝炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肝障害	3 (27.3)	1 (9.1)	0	0	0	0
肝機能異常	1 (9.1)	0	0	0	0	0

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP : アルカリホスファターゼ、γ-GTP : γ-グルタミルトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

NO25026 試験における肝機能障害は本薬群 91/337 例 (27.0%)、DTIC 群 19/287 例 (6.6%) であり、Grade 3 以上は本薬群 38/337 例 (11.3%)、DTIC 群 6/287 例 (2.1%) であった。重篤な有害事象は、本薬群 6/337 例 (1.8%)、DTIC 群 2/287 例 (0.7%) に認められた。肝機能障害により減量又休薬に至った患者は本薬群 30/337 例 (8.9%)、DTIC 群 1/287 例 (0.3%) で認められ、投与中止に至った患者は本薬群 4/337 例 (1.2%) に認められた。

JO28178 試験における肝機能障害は 5/11 例 (45.5%)、Grade 3 以上の事象は 1/11 例 (9.1%)

であった。重篤な有害事象は、1 例（9.1%）に認められたが、肝機能障害により投与中止に至った患者は認められなかった。

肝機能障害の発現時期は、NO25026 試験において、初回発現までの期間中央値が 6.14 週（範囲：0.43～57.71 週）であった。

BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした 8 試験（NO25026 試験、NP22657 試験、PLX06-02 試験、NP25163 試験、NP22676 試験、NP25396 試験、NP25396 試験、NP25158 試験及び JO28178 試験）において、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）に該当する肝機能障害は 8 例に認められた（下表）。

Hy's law に該当する肝機能障害を発現した患者一覧

試験	年齢	性別	基本語 (MedDRA/J ver.15.1)*	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	治験薬	治療内容	重篤性	本薬との 因果関係	転帰
NP22657	53	女	γ-GTP 増加	4	85	—	休薬・減量	経過観察	非重篤	あり	未回復
			T-Bil 増加	3	119	20	中止	経過観察	重篤	あり	回復
			黄疸	3	120	17	中止	経過観察	重篤	あり	回復
			AST 増加	3	124	23	中止	経過観察	非重篤	あり	回復
			ALT 増加	3	124	23	中止	経過観察	非重篤	あり	回復
			ALP 増加	3	127	—	変更なし	経過観察	非重篤	あり	未回復
NP22657	45	女	γ-GTP 増加	4	42	50	休薬・減量	ステロイド	重篤	あり	回復
			ALP 増加	3	42	50	休薬・減量	ステロイド	重篤	あり	回復
			T-Bil 増加	3	76	8	休薬・減量	ステロイド	重篤	あり	回復
			D-Bil 増加	4	76	16	休薬・減量	ステロイド	重篤	あり	回復
NO25026	60	男	ALP 増加	3	36	6	休薬・減量	経過観察	非重篤	あり	回復
			ALP 増加	3	92	16	休薬・減量	経過観察	非重篤	あり	回復
			γ-GTP 増加	3	115	5	変更なし	経過観察	非重篤	あり	回復
NO25026	51	女	AST 増加	3	64	23	休薬・減量	経過観察	非重篤	あり	回復
			ALT 増加	3	64	23	休薬・減量	経過観察	非重篤	あり	回復
			ALP 増加	3	64	23	休薬・減量	経過観察	非重篤	あり	回復
NO25026	56	男	肝機能検査異常	3	44	15	休薬・減量	経過観察	非重篤	あり	回復
NO25026	75	男	γ-GTP 増加	3	31	116	休薬・減量	経過観察	重篤	あり	未回復
			T-Bil 増加	3	31	19	変更なし	経過観察	重篤	あり	回復
			ALP 増加	3	35	50	休薬・減量	経過観察	重篤	あり	未回復
			T-Bil 増加	3	39	5	変更なし	経過観察	非重篤	あり	回復
			ALP 増加	3	85	20	休薬・減量	経過観察	非重篤	あり	未回復
			ALP 増加	3	105	235	変更なし	経過観察	非重篤	なし	回復
			γ-GTP 増加	3	147	—	変更なし	経過観察	非重篤	あり	未回復
NO25026	60	男	ALT 増加	3	64	90	休薬・減量	経過観察	非重篤	あり	回復
			ALP 増加	3	64	90	中止	経過観察	非重篤	あり	回復
NO25026	48	男	ALT 増加	3	43	—	休薬・減量	経過観察	非重篤	あり	未回復
			γ-GTP 増加	3	43	—	休薬・減量	経過観察	非重篤	あり	未回復

*：Grade 3 以上の有害事象のみ表に記載した。

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALP：血中アルカリホスファターゼ、T-Bil：血中ビリルビン、D-Bil：抱合ビリルビン

また、国際安全性データベース（データカットオフ日：■■■年■■月■■日）において、重篤な薬剤性肝障害*として、肝不全及び急性肝炎各 1 例が認められている。

*：国際的な薬剤性肝障害専門家作業部会が作成した臨床化学的基準（Clin Pharmacol Ther; 2011; 89:806-15）を用いて特定された。

機構は、以下のように考える。

NO25026 試験等において、本薬投与により肝不全等の重篤な肝機能障害が認められていることから、添付文書等により、本薬を投与する際には定期的に肝機能検査値のモニタリングを行い、異常が認められた場合には休薬、減量、中止等の適切な対応を行うよう注意喚起する必要があると考える。

8) 眼障害（ブドウ膜炎等）

申請者は、本薬投与による眼障害について、以下のように説明している。

眼障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ「眼障害」に該当する事象を集計した。

NO25026 試験及び JO28178 試験における眼障害の発現状況は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 2%以上の眼障害に関連する有害事象（NO25026 試験及び JO28178 試験）

基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)					
	JO28178 試験 11 例		NO25026 試験			
			本薬群 337 例		DTIC 群 287 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害	2 (18.2)	0	81 (24.0)	5 (1.5)	11 (3.8)	0
結膜炎	1 (9.1)	0	15 (4.5)	0	1 (0.3)	0
羞明	0	0	8 (2.4)	0	2 (0.7)	0
眼刺激	0	0	9 (2.7)	0	1 (0.3)	0
霧視	0	0	7 (2.1)	1 (0.3)	2 (0.7)	0
眼乾燥	1 (9.1)	0	8 (2.4)	0	0	0
流涙増加	0	0	8 (2.4)	0	0	0
眼充血	0	0	8 (2.4)	1 (0.3)	0	0
霞粒腫	1 (9.1)	0	1 (0.3)	0	0	0
ブドウ膜炎	0	0	7 (2.1)	1 (0.3)	0	0

NO25026 試験において認められた眼障害のうち、本薬群の 2 例（0.6 %）で投与中止に至っており、うち 1 例（結膜充血）は未回復であった。本薬群のブドウ膜炎 3 例、複視及び眼窩浮腫各 1 例は重篤な事象であったが、いずれも休薬・減量により後遺症を残すことなく回復した。

JO28178 試験においては、眼障害による本薬の休薬又は減量及び投与中止に至った事象、は認められなかった。

眼障害の発現時期は、NO25026 試験において、初回発現までの期間中央値が 11.71 週（範囲：0.14～63.43 週）であった。

機構は、以下のように考える。

NO25026 試験において、本薬投与により重篤な眼障害（ブドウ膜炎等）が認められており、当該事象の発現には注意が必要であると考え。本薬を投与する際には定期的な問診等を行い、自覚症状が認められた場合には、眼科診察及び適切な対応を行うよう添付文書等により注意喚起する必要があると考える。

9) 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制について、以下のように説明している。

骨髄抑制を示す事象として、MedDRA SMQ「造血障害による 2 種以上の血球減少症（広義）」、「造血障害による赤血球減少症（狭義）」、「造血障害による白血球減少症（狭義）」、「造血障害による血小板減少症（狭義）」に該当する事象を集計した。

NO25026 試験において、骨髄抑制は本薬群 58/337 例（17.2%）、DTIC 群 66/287 例（23.0%）に認められ、Grade 3 以上は本薬群では 11/337 例（3.3%）、DTIC 群 43/287 例（15.0%）で

あった。本薬群において、9/337 (2.7%) で骨髄抑制により休薬又は減量に至り、1/337 (0.3%) で骨髄抑制により中止に至った。本薬群における 1 例 (好中球減少症) は重篤であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

JO28178 試験において、骨髄抑制は 2/11 例 (18.2%) に認められ、Grade 3 以上は 1/11 例 (9.1%) に認められた。休薬又は減量に至った骨髄抑制は 1/11 例 (9.1%) に認められたが、骨髄抑制により投与中止に至った患者及び重篤な骨髄抑制は認められなかった。

骨髄抑制の発現時期は、NO25026 試験において、初回発現までの期間中央値が 7.00 週 (範囲：0.86～90.29 週) であった。

機構は、以下のように考える。

NO25026 試験において、本薬群における骨髄抑制の発現率が DTIC 群と比較して高い傾向は認められないものの、重篤な好中球減少症の発現が認められており、本薬投与に際して注意が必要であると考ええる。当該事象の発現状況については、添付文書等により適切に情報提供が必要であると考ええる。

10) その他

上記 1) ～9) の有害事象に加え、以下の有害事象については、国際安全性データベース等で重篤例が報告されていることから、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供が必要であると考ええる。

①顔面神経麻痺

国際安全性データベース (■■■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ) で 25 例の顔面神経麻痺が報告されており、うち 21 例は重篤な有害事象として報告されている。

②消化管ポリープ

国際安全性データベース (■■■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ) で 8 例の消化管ポリープが報告されており、うち 4 例は重篤な有害事象として報告されている。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「**BRAF**^{V600} 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」と設定され、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項に以下の内容が設定されていた。

- 十分な経験を有する検査施設における検査により、**BRAF**^{V600} 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。なお、遺伝子変異に関わる検査は承認された体外診断薬を用いて行うこと。
- 本薬の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- 適応患者の選択は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で行うこと。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに本項における以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を、「**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」と設定することが適切であると判断した。また、添付文書の臨床成績の項において、NO25026 試験及び JO28178 試験の対象とされた患者の **BRAF** 変異の種類を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、承認申請時に設定されていた内容を以下のように記載整備した上で設定することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**BRAF** 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

1) 本薬の臨床的位置付け、投与対象 (**BRAF** 遺伝子検査) 及び効能・効果について

機構は、海外の診療ガイドラインにおける **BRAF V600** 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであることを確認した。なお、国内の皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 1 版 日本皮膚悪性腫瘍学会編 (金原出版株式会社、2007 年) 及び国内外の腫瘍学の教科書において、本薬に関する記載はないことを確認した。

<診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma (以下、「NCCN ガイドライン」) (v.4.2014) : **BRAF V600** 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬は強く推奨される (カテゴリー1)
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2014 年 7 月 11 日版) : 海外第Ⅲ相試験 (NO25026 試験) の結果を基に、**BRAF V600** 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して本薬は推奨される。
- 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) Clinical Practice Guidelines (Ann Oncol 2012; 23 Suppl 7: vii86-91) : **BRAF V600** 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して、本薬は一次治療として最適な選択肢である (推奨グレード B*)。

* : 臨床的有用性は限定されるが、高い又は中程度のエビデンスに基づき一般的に推奨できる。

次に、機構は、悪性黒色腫における本薬の臨床的位置付け、投与対象 (**BRAF** 遺伝子検査) 及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

根治切除可能な悪性黒色腫に対する治療は外科的切除が原則であり、当該患者に対する本薬の投与は推奨されない。

一方、NO25026 試験において本薬の有効性及び安全性が示された対象は化学療法未治療の **BRAF V600** 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者であり、本薬は **BRAF V600** 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。また、本薬の作用機序を考慮すると、本薬により期待される効果を得るためには、**BRAF** 遺伝子変異を適切な検査により確認することが重要であると考えます。

上記を踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を設定した上で、申請効能・効果を「**BRAF^{V600}** 遺伝子変異を有する悪性黒色腫」と設定した。

- 十分な経験を有する検査施設における検査により、**BRAF^{V600}** 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。なお、遺伝子変異に関わる検査は承認された体外診断薬を用いて行うこと。
- 適応患者の選択は、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で行うこと。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、下記の理由から、添付文書の臨床成績の項において、NO25026 試験及び JO28178 試験の対象とされた患者の **BRAF** 変異の種類を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」と設定することが適切であると判断した。

- NO25026 試験及び JO28178 試験に組み入れられた患者は、**BRAF** 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者のうち、根治切除不能な患者であったこと。
- NO25026 試験及び JO28178 試験では「コバス **BRAF V600** 変異検出キット」を用いて適応患者が選択され、本薬投与時の有効性及び安全性が確認されており、臨床使用時の適応患者の選択には当該診断薬を本薬のコンパニオン診断薬として用いることが推奨さ

れること。

< 効能・効果に関連する使用上の注意 >

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**BRAF**遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いて測定すること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

2) 手術の補助化学療法としての有効性及び安全性について

申請者は、根治切除可能な悪性黒色腫患者に対する治療は外科的切除が原則であること、並びに本薬の手術の補助化学療法における有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、現時点において手術の補助化学療法における本薬の投与は推奨されないと考え、当該内容について効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、悪性黒色腫においては、術前補助化学療法自体が確立しておらず、当該内容に関する特段の注意喚起は必要ないと考えることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、術後補助化学療法に対して注意喚起することが適切と考える。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「通常、成人にはベムラフェニブとして1回960mgを1日2回経口投与する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意においては、NO25026試験及びJO28178試験における規定を踏まえて用量調節の基準が設定されていた。

機構は、「(i) < 審査の概略 > (1) 食事の影響について」の項及び以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量については、申請どおり「通常、成人にはベムラフェニブとして1回960mgを1日2回経口投与する。」と設定した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の内容を設定することが適切であると判断した。

- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けることが望ましい。
- 本薬の用量調節に関する基準。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (PLX06-02 試験) の用量漸増コホートにおける ████████ を用いた製剤による検討において、本薬 720mg BID で 1 例に DLT (Grade 4 の貧血及び好中球減少症、Grade 3 の白血球減少症及び血小板減少症) が認められたが、症例を追加したところ、DLT を発現した患者が 7 例中 1 例であったため用量漸増した。1,120mg BID で 6 例中 3 例 (Grade 3 の皮膚剥脱、Grade 3 の疲労及び発疹、並びに Grade 3 の疲労、潮紅、そう痒症及び発疹、各 1 例)、960mg BID で 6 例中 1 例 (Grade 3 の関節痛、AST 増加、ALT 増加、血中 ALP 増加) に DLT が発現したことから、本薬の MTD は 960mg BID とされた。

以上より、以降の国内外の臨床試験における本薬の用法・用量を 960mg BID と設定し、NO25026 試験で **BRAF V600** 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、本薬の用法・用量を「1回960mgを1日2回、経

口投与」と設定した（食事との投与タイミングについては、「（i）＜審査の概略＞（1）食事の影響について」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、「（i）＜審査の概略＞（1）食事の影響について」の項における検討を踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の内容を設定することが適切であると判断した。

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

2) 用量調節等について

申請者は、添付文書案における本薬の減量方法、及び休薬・減量・中止基準の設定根拠について、以下のように説明している。

NO25026 試験及び JO28178 試験では、発現した有害事象の重症度等により本薬の減量方法、休薬・減量・中止の基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬の減量方法、休薬・減量・中止の目安として、NO25026 試験及び JO28178 試験に準じた下記の基準を設定する。なお、QT 間隔延長*については、実臨床において一律かつ正確な評価が可能となるよう、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」（平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 1 号）も参考に、QTc 値の絶対値及び変化量に基づき減量・休薬の目安を設定することとした。

*：QT 間隔延長について、JO28178 試験では他の有害事象と同様に NCI-CTCAE v4.0 の Grade に基づいた減量・休薬の規定が使用され、NO25026 試験では NCI-CTCAE v4.0 の Grade を参考に作成された規定が使用された。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして減量・休薬すること。ただし、有棘細胞癌（皮膚の扁平上皮癌）又は新たな原発性悪性黒色腫が発現した場合には、外科的切除等の適切な処置を行った上で、減量・休薬することなく治療の継続を可能とする。

減量・休薬の規定

NCI-CTCAE *1 による Grade 判定		治療期間中の処置
Grade 1 又は忍容可能な Grade 2		減量・休薬不要
忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	初回発現	休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 720mg（1 日 2 回）で投与を再開*2
	2 回目発現	休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 480mg（1 日 2 回）で投与を再開*3
	3 回目発現	投与中止
Grade 4	初回発現	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 480mg（1 日 2 回）で投与を再開*3
	2 回目発現	投与中止

*1：NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

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

*3：休薬前に 1 回 480mg に減量されていた場合には本薬の投与を中止する。

2. QT 間隔延長が発現した場合には、以下の規定を参考にして減量・休薬すること。

QT 間隔延長に基づく減量・休薬の規定

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

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

*2：休薬前に 1 回 480mg に減量されていた場合には本薬の投与を中止する。

機構は、申請者の説明を了承した。

3) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する成績は得られていないことから、他の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されない旨を説明している。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切と考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目は、下記の理由から、有棘細胞癌及び QT 間隔延長を設定した。

- cuSCC は、悪性度は低いものの、NO25026 試験において対照群と比較して発現率が高く（「(3) 安全性について」の項参照）、本薬の投与にあたっては、定期的に皮膚状態を確認し、異常が認められた場合には速やかに医療機関を受診するよう指導し、早期に適切な処置（外科的切除）を行う必要がある事象であること。
- QT 間隔延長は、トルサード ド ポアント型の心室頻拍や突然死といった致命的な事象を誘発する可能性があり、NO25026 試験において対照群と比較して発現率が高かったこと（「(3) 安全性について」の項参照）、また、本薬は濃度依存的に QT 間隔延長を引き起こすことが示唆されていること（「臨床薬理」の項参照）。

調査予定症例数は、重点調査項目に設定した事象である cuSCC（MedDRA PT で「皮膚有棘細胞癌」、「ケラトアカントーマ」及び「ボーエン病」）のうち、「皮膚有棘細胞癌」について、NO25026 試験における発現率が 19.3%（65/337 例）であったことを踏まえ、当該事象を一定の精度で確認することが可能と考えられる症例数を考慮し、500 例と設定する予定である。

観察期間は、NO25026 試験の全生存期間の中央値が 13.6 カ月であること及び NO25026 試験における cuSCC 及び cuSCC 以外の二次性悪性腫瘍の発現時期（「(3) 安全性について」の項参照）を踏まえ、24 カ月と設定した。

機構は、以下のように考える。

日本人の BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、全例調査によって安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

重点調査項目については、申請者が設定する事象に加えて、臨床試験の結果及び事象の重篤度を踏まえ、cuSCC以外の二次性悪性腫瘍、肝機能障害、皮膚障害及び過敏症についても設定すべきと考える。調査予定症例数については、申請者の計画どおりに設定することは差し支えないと考える。

観察期間については、申請者の計画どおりに設定することは可能と考えるが、全例調査から得られる情報の解析を早期に実施し、当該解析結果を基に調査計画の見直し等の検討を行う必要があると考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第 I / II 相試験 (JO28178 試験)

有害事象は 11/11 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象		
基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)	
	本薬群 11例	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	11 (100)	3 (27.3)
関節痛	10 (90.9)	0
筋肉痛	7 (63.6)	0
脱毛症	7 (63.6)	0
発疹	5 (45.5)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (45.5)	1 (9.1)
食欲減退	4 (36.4)	0
疲労	4 (36.4)	0
肝障害	3 (27.3)	1 (9.1)
倦怠感	3 (27.3)	0
光線過敏性反応	3 (27.3)	0
口腔咽頭痛	3 (27.3)	0
紅斑	3 (27.3)	0
頭痛	3 (27.3)	0
発熱	3 (27.3)	0
鼻咽頭炎	3 (27.3)	0
稗粒腫	3 (27.3)	0
不眠症	3 (27.3)	0
味覚異常	3 (27.3)	0
悪心	2 (18.2)	0
過角化	2 (18.2)	0
紫斑	2 (18.2)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (18.2)	0
掌蹠角皮症	2 (18.2)	0
心電図QT延長	2 (18.2)	0
皮膚乳頭腫	2 (18.2)	0
末梢性浮腫	2 (18.2)	0
嘔吐	2 (18.2)	0

重篤な有害事象は、1/11 例 (9.1%) に認められ、認められた重篤な有害事象は、肝機能異常 1 例 (9.1%) であった。肝機能異常 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。
治験薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

(2) 海外第 I 相試験 (PLX102-01P 試験)

有害事象は 10/18 例 (55.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 7/18 例 (38.9%) に認められた。

発現率が 20%以上の有害事象は、頭痛 4 例 (22.2%) であり、重度以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 海外第 I 相試験 (PLX06-02 試験)

1) 用量漸増コホート

i) 初期製剤

有害事象は、200mg BID 群で 6/6 例 (100%)、400mg BID 群で 6/6 例 (100%)、800mg BID 群で 10/10 例 (100%)、1,600mg BID 群で 4/4 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も、それぞれ全例に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりであった。

基本語 (MedDRA ver.15.1)	いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象							
	例数 (%)							
	200mg BID群 6例		400mg BID群 6例		800mg BID群 10例		1,600mg BID群 4例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
全有害事象	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	2 (33.3)	10 (100)	6 (60.0)	4 (100)	3 (75.0)
疲労	3 (50.0)	0	4 (66.7)	0	6 (60.0)	1 (10.0)	3 (75.0)	0
悪心	4 (66.7)	0	2 (33.3)	0	3 (30.0)	0	1 (25.0)	0
貧血	2 (33.3)	0	4 (66.7)	0	4 (40.0)	1 (10.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
高血糖	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	3 (30.0)	0	3 (75.0)	0
食欲減退	4 (66.7)	0	2 (33.3)	0	4 (40.0)	0	1 (25.0)	0
便秘	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	5 (50.0)	0	2 (50.0)	0
嘔吐	3 (50.0)	0	3 (50.0)	0	1 (10.0)	0	1 (25.0)	0
発熱	0	0	0	0	1 (10.0)	0	2 (50.0)	0
蛋白尿	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)
背部痛	1 (16.7)	0	0	0	3 (30.0)	1 (10.0)	2 (50.0)	1 (25.0)
APTT延長	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	4 (40.0)	1 (10.0)	0	0
低アルブミン血症	1 (16.7)	0	4 (66.7)	0	1 (10.0)	0	1 (25.0)	1 (25.0)
不眠症	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	4 (40.0)	0	1 (25.0)	0
咳嗽	0	0	4 (66.7)	0	1 (10.0)	0	0	0
体重減少	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0
血中アルブミン減少	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	4 (40.0)	0	1 (25.0)	0
呼吸困難	0	0	1 (16.7)	0	1 (10.0)	0	3 (75.0)	0
高血圧	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	5 (50.0)	0	2 (50.0)	0
消化不良	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	1 (10.0)	0	1 (25.0)	0
感覚鈍麻	0	0	2 (33.3)	0	0	0	2 (50.0)	0

APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間

重篤な有害事象は、200mg BID 群で 3/6 例 (50.0%)、400mg BID 群で 1/6 例 (16.7%)、800mg BID 群で 2/10 例 (20.0%)、1,600mg BID 群で 0/4 例 (0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、200mg BID 群では、腹痛、頸部痛、錯乱状態、失見当識及び成長障害各 1 例 (16.7%)、400mg BID 群では、貧血 1 例 (16.7%)、800mg BID 群では、痙攣、悪性新

生物、cuSCC 及び血中クレアチニン増加各 1 例 (10.0%) であり、このうち、200mg BID 群の錯乱状態、失見当識及び成長障害各 1 例、800mg BID 群の悪性新生物及び cuSCC 各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、200mg BID 群で 1/6 例 (16.7%) に認められ、400mg BID 群、800mg BID 群、1,600mg BID 群では認められなかった。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、200mg BID 群では、錯乱状態/失見当識/成長障害 1 例 (16.7%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

ii) 市販予定製剤

有害事象は、160mg BID 群で 4/4 例 (100%)、240mg BID 群で 4/4 例 (100%)、320mg BID 群で 3/3 例 (100%)、360mg BID 群で 5/5 例 (100%)、720mg BID 群で 7/7 例 (100%)、960mg BID 群で 6/6 例 (100%)、1,120mg BID 群で 6/6 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も、それぞれ全例に認められた。いずれかの群で発現率が 40% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 40% 以上の有害事象

基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)							
	160mg BID群		240mg BID群		320mg BID群		360mg BID群	
	4例		4例		3例		5例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4 (100)	0	4 (100)	3 (75.0)	3 (100)	2 (66.7)	5 (100)	5 (100)
疲労	2 (50.0)	0	3 (75.0)	0	2 (66.7)	0	4 (80.0)	0
関節痛	0	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	5 (100)	0
悪心	2 (50.0)	0	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0	3 (60.0)	0
貧血	2 (50.0)	0	3 (75.0)	0	3 (100)	1 (33.3)	3 (60.0)	0
血中ALP増加	2 (50.0)	0	1 (25.0)	0	3 (100)	0	1 (20.0)	0
高血糖	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	3 (60.0)	0
発疹	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0
食欲減退	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0
脱毛症	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0
便秘	2 (50.0)	0	0	0	2 (66.7)	0	3 (60.0)	0
嘔吐	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	2 (66.7)	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	3 (60.0)	1 (20.0)
下痢	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0
AST増加	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0
頭痛	0	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0
発熱	0	0	1 (25.0)	0	0	0	2 (40.0)	0
末梢性浮腫	2 (50.0)	0	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0	0	0
ALT増加	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (20.0)
そう痒症	1 (25.0)	0	3 (75.0)	0	0	0	3 (60.0)	0
血中クレアチニン増加	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0
背部痛	2 (50.0)	0	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0	3 (60.0)	1 (20.0)
APTT延長	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0
四肢痛	0	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	2 (66.7)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0
咳嗽	0	0	3 (75.0)	0	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0
高コレステロール血症	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0
cuSCC	0	0	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (40.0)	2 (40.0)
リンパ球減少症	0	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	3 (60.0)	0
筋肉痛	0	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0
高尿酸血症	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	0	0	2 (40.0)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	2 (40.0)	0

基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)							
	160mg BID群 4例		240mg BID群 4例		320mg BID群 3例		360mg BID群 5例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	2 (40.0)	0
高トリグリセリド血症	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)
皮膚乳頭腫	0	0	2 (50.0)	0	0	0	1 (20.0)	0
白血球減少症	1 (25.0)	0	0	0	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0
低血糖症	0	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0
低リン酸血症	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	0	0
脱水	0	0	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0	2 (40.0)	0
日光性角化症	0	0	2 (50.0)	0	0	0	0	0
剥脱性発疹	0	0	2 (50.0)	0	0	0	1 (20.0)	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)
発声障害	0	0	1 (25.0)	0	0	0	2 (40.0)	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	2 (40.0)	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	2 (40.0)	0
白色便	0	0	2 (50.0)	0	0	0	0	0

ALP：アルカリホスファターゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、cuSCC：皮膚有棘細胞癌

いずれかの群で発現率が40%以上の有害事象（続き）

基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)					
	720mg BID群 7例		960mg BID群 6例		1,120mg BID群 6例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
全有害事象	7 (100)	3 (42.9)	6 (100)	5 (83.3)	6 (100)	5 (83.3)
疲労	5 (71.4)	0	6 (100)	0	4 (66.7)	2 (33.3)
関節痛	3 (42.9)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)
悪心	2 (28.6)	0	4 (66.7)	0	2 (33.3)	0
貧血	5 (71.4)	1 (14.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
血中ALP増加	5 (71.4)	1 (14.3)	5 (83.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)
高血糖	3 (42.9)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0
発疹	5 (71.4)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (33.3)
食欲減退	2 (28.6)	0	4 (66.7)	0	0	0
脱毛症	1 (14.3)	0	3 (50.0)	0	4 (66.7)	0
便秘	3 (42.9)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
嘔吐	2 (28.6)	0	4 (66.7)	0	1 (16.7)	0
光線過敏性反応	2 (28.6)	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0
下痢	1 (14.3)	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0
AST増加	2 (28.6)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0
頭痛	3 (42.9)	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0
発熱	2 (28.6)	0	4 (66.7)	0	2 (33.3)	0
末梢性浮腫	2 (28.6)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0
ALT増加	2 (28.6)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
そう痒症	1 (14.3)	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	1 (16.7)
血中クレアチニン増加	3 (42.9)	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0
背部痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0
APTT延長	2 (28.6)	0	4 (66.7)	0	0	0

基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)					
	720mg BID群 7例		960mg BID群 6例		1,120mg BID群 6例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
四肢痛	1 (14.3)	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0
低ナトリウム血症	3 (42.9)	0	2 (33.3)	0	0	0
皮膚乾燥	3 (42.9)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0
咳嗽	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
高コレステロール血症	3 (42.9)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)
cuSCC	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)
リンパ球減少症	1 (14.3)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
筋肉痛	1 (14.3)	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0
高尿酸血症	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (16.7)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
血中アルブミン減少	3 (42.9)	0	0	0	0	0
高血圧	1 (14.3)	0	0	0	1 (16.7)	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	3 (50.0)	0
白血球減少症	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	1 (16.7)	0
低血糖症	0	0	0	0	1 (16.7)	0
低リン酸血症	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	0
脱水	0	0	1 (16.7)	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0
日光性角化症	0	0	0	0	1 (16.7)	0
剥脱性発疹	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)
胸痛	0	0	0	0	0	0
発声障害	1 (14.3)	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	1 (16.7)	0
丘疹	0	0	0	0	0	0
白色便	0	0	0	0	0	0

ALP: アルカリホスファターゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間、cuSCC: 皮膚有棘細胞癌

重篤な有害事象は、160mg BID 群で 0/4 例 (0%)、240mg BID 群で 2/4 例 (50.0%)、320mg BID 群で 2/3 例 (66.7%)、360mg BID 群で 3/5 例 (60.0%)、720mg BID 群で 1/7 例 (14.3%)、960mg BID 群で 3/6 例 (50.0%)、1,120mg BID 群で 2/6 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、240mg BID 群では、cuSCC 2 例 (50.0%)、口唇の悪性新生物 (病期不明) 1 例 (25.0%)、320mg BID 群では、cuSCC、脱水、背部痛及び不安各 1 例 (33.3%)、360mg BID 群では、cuSCC 2 例 (40.0%)、胸痛 1 例 (20.0%)、720mg BID 群では、貧血、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症各 1 例 (14.3%)、960mg BID 群では、cuSCC、嘔吐、高トリグリセリド血症、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、発疹、関節痛、抜歯、腹部膿瘍、肺炎及びブドウ球菌感染各 1 例 (16.7%)、1,120mg BID 群では、cuSCC 2 例 (33.3%)、基底細胞癌及び発熱各 1 例 (16.7%) であり、このうち、240mg BID 群の cuSCC 2 例、口唇の悪性新生物 (病期不明) 1 例、320mg BID 群の cuSCC 1 例、360mg BID 群の cuSCC 2 例、720mg BID 群の貧血、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症各 1 例、960mg BID 群の cuSCC、高トリグリセリド血症、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加及び関節痛各 1 例、1,120mg BID 群の cuSCC 2 例、発熱 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) Extension コホート

i) 悪性黒色腫患者

有害事象は 32/32 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

基本語 (MedDRA ver.15.1)	発現率が 20%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	960mg BID群 32例	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	32 (100)	27 (84.4)
疲労	27 (84.4)	2 (6.3)
関節痛	25 (78.1)	1 (3.1)
血中ALP増加	18 (56.3)	1 (3.1)
脱毛症	18 (56.3)	0
発疹	17 (53.1)	2 (6.3)
光線過敏性反応	16 (50.0)	2 (6.3)
食欲減退	16 (50.0)	0
悪心	15 (46.9)	1 (3.1)
高血糖	12 (37.5)	1 (3.1)
嘔吐	12 (37.5)	0
貧血	11 (34.4)	3 (9.4)
頭痛	11 (34.4)	1 (3.1)
cuSCC	10 (31.3)	10 (31.3)
蛋白尿	10 (31.3)	3 (9.4)
AST増加	10 (31.3)	2 (6.3)
ALT増加	10 (31.3)	2 (6.3)
下痢	10 (31.3)	1 (3.1)
発熱	10 (31.3)	0
過角化	10 (31.3)	0
便秘	9 (28.1)	0
そう痒症	9 (28.1)	0
四肢痛	9 (28.1)	0
筋肉痛	9 (28.1)	0
低カリウム血症	8 (25.0)	1 (3.1)
末梢性浮腫	8 (25.0)	0
APTT延長	8 (25.0)	0
皮膚乾燥	8 (25.0)	0
咳嗽	8 (25.0)	0
体重減少	8 (25.0)	0
ヘモグロビン減少	8 (25.0)	0
サンバーン	8 (25.0)	0
高トリグリセリド血症	7 (21.9)	2 (6.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	7 (21.9)	1 (3.1)
末梢性ニューロパチー	7 (21.9)	0
末梢性感覚ニューロパチー	7 (21.9)	0

ALP: アルカリホスファターゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間、cuSCC: 皮膚有棘細胞癌

重篤な有害事象は、18/32 例 (56.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、cuSCC 10 例 (31.3%)、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加及び虹彩毛様体炎各 2 例 (6.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

ii) 結腸・直腸癌患者

有害事象は 21/21 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

基本語 (MedDRA ver.15.1)	発現率が 20%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	960mg BID群 21例	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	21 (100)	16 (76.2)
疲労	18 (85.7)	1 (4.8)
高血糖	14 (66.7)	0
悪心	10 (47.6)	0
蛋白尿	10 (47.6)	0
貧血	10 (47.6)	1 (4.8)
下痢	10 (47.6)	1 (4.8)
関節痛	9 (42.9)	1 (4.8)
血中ALP増加	8 (38.1)	3 (14.3)
発疹	8 (38.1)	2 (9.5)
高ビリルビン血症	7 (33.3)	3 (14.3)
嘔吐	7 (33.3)	1 (4.8)
腹痛	7 (33.3)	1 (4.8)
リンパ球減少症	7 (33.3)	1 (4.8)
食欲減退	7 (33.3)	0
便秘	7 (33.3)	0
光線過敏性反応	7 (33.3)	0
発熱	7 (33.3)	0
末梢性ニューロパシー	7 (33.3)	0
低ナトリウム血症	6 (28.6)	2 (9.5)
低アルブミン血症	6 (28.6)	1 (4.8)
低カルシウム血症	6 (28.6)	1 (4.8)
脱毛症	6 (28.6)	0
AST増加	6 (28.6)	0
頭痛	6 (28.6)	0
皮膚乾燥	6 (28.6)	0
不眠症	6 (28.6)	0
末梢性浮腫	5 (23.8)	0
血中クレアチニン増加	5 (23.8)	0
高尿酸血症	5 (23.8)	0
ヘモグロビン減少	5 (23.8)	0
脂漏性角化症	5 (23.8)	0
上腹部痛	5 (23.8)	0

ALP：アルカリホスファターゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、9/21 例 (42.9%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、cuSCC 4 例 (19.0%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(4) 海外第 I 相試験 (NP25158 試験)

有害事象は 7/7 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

発現率が20%以上の有害事象は、疲労6例(85.7%)、過角化及び関節痛各5例(71.4%)、乳頭腫及び斑状丘疹状皮疹各4例(57.1%)、光線過敏性反応及び頭痛各3例(42.9%)、そう痒症、下痢、口腔咽頭痛、紅斑、脱毛症、背部痛、腹部膨満及び末梢性浮腫各2例(28.6%)であり、このうち、疲労1例はGrade3以上であった。

重篤な有害事象は、3/7例(42.9%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、ケラトアカントーマ、悪性黒色腫、扁平上皮癌及びcuSCC各1例(14.3%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/7例(14.3%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、疲労1例(14.3%)であり、治験薬との因果関係が否定された。

(5) 海外第I相試験(NP25163試験)

有害事象は、240mg BID群で12/12例(100%)、480mg BID群で12/12例(100%)、720mg BID群で12/12例(100%)、960mg BID群で16/16例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、240mg BID群で11/12例(91.7%)、480mg BID群で12/12例(100%)、720mg BID群で12/12例(100%)、960mg BID群で15/16例(93.8%)に認められた。

いずれかの群で発現率が30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が30%以上の有害事象

基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)							
	240mg BID群 12例		480mg BID群 12例		720mg BID群 12例		960mg BID群 16例	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
全有害事象	12 (100)	7 (58.3)	12 (100)	5 (41.7)	12 (100)	9 (75.0)	16 (100)	13 (81.3)
疲労	10 (83.3)	0	7 (58.3)	1 (8.3)	8 (66.7)	1 (8.3)	7 (43.8)	0
関節痛	8 (66.7)	1 (8.3)	5 (41.7)	0	9 (75.0)	0	9 (56.3)	2 (12.5)
悪心	7 (58.3)	1 (8.3)	5 (41.7)	0	6 (50.0)	0	8 (50.0)	1 (6.3)
発疹	3 (25.0)	0	7 (58.3)	0	5 (41.7)	1 (8.3)	6 (37.5)	2 (12.5)
下痢	4 (33.3)	0	5 (41.7)	0	5 (41.7)	0	6 (37.5)	1 (6.3)
過角化	4 (33.3)	0	2 (16.7)	1 (8.3)	6 (50.0)	0	5 (31.3)	0
食欲減退	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (33.3)	0	4 (33.3)	0	6 (37.5)	0
脱毛症	7 (58.3)	0	3 (25.0)	0	2 (16.7)	0	4 (25.0)	0
サンバーン	5 (41.7)	0	1 (8.3)	0	6 (50.0)	0	3 (18.8)	1 (6.3)
四肢痛	3 (25.0)	0	6 (50.0)	0	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (18.8)	0
便秘	3 (25.0)	0	6 (50.0)	0	2 (16.7)	0	4 (25.0)	0
嘔吐	5 (41.7)	1 (8.3)	3 (25.0)	0	2 (16.7)	0	5 (31.3)	1 (6.3)
光線過敏性反応	5 (41.7)	0	3 (25.0)	0	5 (41.7)	1 (8.3)	1 (6.3)	0
紅斑	4 (33.3)	0	4 (33.3)	0	3 (25.0)	0	3 (18.8)	0
咳嗽	4 (33.3)	0	2 (16.7)	0	3 (25.0)	0	4 (25.0)	0
日光性角化症	4 (33.3)	0	1 (8.3)	0	5 (41.7)	0	3 (18.8)	0
脂漏性角化症	4 (33.3)	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)	0	4 (25.0)	0
体重減少	5 (41.7)	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)	0	3 (18.8)	0
頭痛	1 (8.3)	0	4 (33.3)	0	1 (8.3)	0	6 (37.5)	1 (6.3)
皮膚乳頭腫	1 (8.3)	0	3 (25.0)	0	4 (33.3)	0	3 (18.8)	0
末梢性浮腫	4 (33.3)	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)	0	3 (18.8)	1 (6.3)
尿路感染	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	4 (33.3)	0	3 (18.8)	0
発熱	1 (8.3)	0	0	0	4 (33.3)	0	2 (12.5)	1 (6.3)
皰瘡様皮膚炎	4 (33.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (6.3)	0

重篤な有害事象は、240mg BID群で3/12例(25.0%)、480mg BID群で3/12例(25.0%)、720mg BID群で8/12例(66.7%)、960mg BID群で7/16例(43.8%)に認められた。認めら

れた重篤な有害事象は、240mg BID 群では、cuSCC、ケラトアkantoma及び大腿骨骨折各1例（8.3%）、480mg BID 群では、cuSCC 2例（16.7%）、直腸出血1例（8.3%）、720mg BID 群では、cuSCC 2例（16.7%）、ケラトアkantoma、口腔内扁平上皮癌、腹水、小腸閉塞、発熱、胸痛及び低ナトリウム血症各1例（8.3%）、960mg BID 群では、cuSCC 及びケラトアkantoma各2例（12.5%）、悪心、発熱、疼痛、筋骨格系胸痛、病的骨折、胸水、医療機器関連感染、胆汁うっ滞性黄疸、低血圧、ショック及び心膜炎各1例（6.3%）であり、このうち、240mg BID 群の cuSCC 及びケラトアkantoma各1例、480mg BID 群の cuSCC 2例、720mg BID 群の cuSCC 2例、ケラトアkantoma、口腔内扁平上皮癌及び胸痛各1例、960mg BID 群の cuSCC 及びケラトアkantoma各2例、低血圧及びショック各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、960mg BID 群で 3/16 例（18.8%）に認められ、240mg BID 群、480mg BID 群、720mg BID 群では認められなかった。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、発熱、疼痛、眼部腫脹、潮紅、低血圧、洞性頻脈及びγ-GTP 増加各1例（6.3%）であり、疼痛1例を除き、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (NP22676 試験)

有害事象は 25/25 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

基本語 (MedDRA ver.15.1)	発現率が 20%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	25 (100)	18 (72.0)
疲労	21 (84.0)	2 (8.0)
関節痛	18 (72.0)	2 (8.0)
光線過敏性反応	15 (60.0)	0
そう痒症	13 (52.0)	1 (4.0)
過角化	13 (52.0)	1 (4.0)
斑状丘疹状皮疹	13 (52.0)	5 (20.0)
悪心	12 (48.0)	0
脱毛症	12 (48.0)	0
頭痛	12 (48.0)	1 (4.0)
皮膚乳頭腫	10 (40.0)	0
下痢	9 (36.0)	1 (4.0)
日光性角化症	9 (36.0)	1 (4.0)
四肢痛	8 (32.0)	0
発熱	8 (32.0)	0
cuSCC	8 (32.0)	8 (32.0)
貧血	8 (32.0)	1 (4.0)
乳頭腫脹	7 (28.0)	0
発疹	7 (28.0)	1 (4.0)
末梢性浮腫	7 (28.0)	0
嘔吐	6 (24.0)	0
悪寒	5 (20.0)	0
眼乾燥	5 (20.0)	0

cuSCC：皮膚有棘細胞癌

重篤な有害事象は、12/25 例 (48.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、cuSCC 8 例 (32.0%)、基底細胞癌 3 例 (12.0%)、ケラトアカントーマ、胃腸出血、発熱、ブドウ膜炎、発熱性好中球減少症、脳血管発作、脱水及び血中 ALP 増加各 1 例 (4.0%) であり、このうち、cuSCC 8 例、基底細胞癌 3 例、ケラトアカントーマ、発熱、ブドウ膜炎、発熱性好中球減少症及び血中 ALP 増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/25 例 (4.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、下痢/発熱 1 例 (4.0%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(7) 海外第 I 相試験 (NP25396 試験)

有害事象は 16/16 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

基本語 (MedDRA ver.15.1)	発現率が 20%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	本薬群 16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	16 (100)	9 (56.3)
過角化	12 (75.0)	0
疲労	12 (75.0)	0
関節痛	10 (62.5)	0
下痢	7 (43.8)	1 (6.3)
光線過敏性反応	7 (43.8)	0
眼乾燥	6 (37.5)	0
脂漏性角化症	6 (37.5)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (37.5)	0
脱毛症	6 (37.5)	0
日光性角化症	6 (37.5)	0
斑状丘疹状皮疹	6 (37.5)	2 (12.5)
皮膚乳頭腫	6 (37.5)	0
ケラトアカントーマ	5 (31.3)	2 (12.5)
悪心	5 (31.3)	0
食欲減退	5 (31.3)	0
頭痛	5 (31.3)	0
皮膚乾燥	5 (31.3)	0
cuSCC	5 (31.3)	5 (31.3)
発疹	4 (25.0)	1 (6.3)

cuSCC : 皮膚有棘細胞癌

重篤な有害事象は、9/16 例 (56.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、cuSCC 5 例 (31.3%)、ケラトアカントーマ 2 例 (12.5%)、基底細胞癌、腸間膜静脈血栓症、蜂巣炎、冠動脈疾患、頭蓋内出血及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例 (6.3%) であり、このうち、cuSCC 5 例、ケラトアカントーマ 2 例、トランスアミナーゼ上昇 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/16 例 (6.3%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、トランスアミナーゼ 1 例 (6.3%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(8) 海外第 II 相試験 (NP22657 試験)

有害事象は 132/132 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象

は 130/132 例 (98.5%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象

基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)	
	本薬群 132例	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	132 (100)	96 (72.7)
関節痛	88 (66.7)	10 (7.6)
疲労	70 (53.0)	5 (3.8)
発疹	69 (52.3)	9 (6.8)
光線過敏性反応	64 (48.5)	4 (3.0)
悪心	49 (37.1)	3 (2.3)
脱毛症	46 (34.8)	0
そう痒症	40 (30.3)	3 (2.3)
皮膚乳頭腫	40 (30.3)	0
下痢	38 (28.8)	1 (0.8)
過角化	37 (28.0)	0
頭痛	36 (27.3)	0
嘔吐	34 (25.8)	2 (1.5)
筋肉痛	31 (23.5)	1 (0.8)
末梢性浮腫	30 (22.7)	0
食欲減退	28 (21.2)	0
cuSCC	28 (21.2)	28 (21.2)
斑状丘疹状皮疹	27 (20.5)	8 (6.1)
発熱	23 (17.4)	2 (1.5)
日光性角化症	22 (16.7)	0
サンバーン	21 (15.9)	0
皮膚乾燥	21 (15.9)	0
便秘	21 (15.9)	0
γ-GTP増加	20 (15.2)	13 (9.8)
脂漏性角化症	19 (14.4)	0
咳嗽	16 (12.1)	0
丘疹	15 (11.4)	0
筋骨格痛	14 (10.6)	0
背部痛	14 (10.6)	1 (0.8)
味覚異常	14 (10.6)	0

γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、cuSCC：皮膚有棘細胞癌

重篤な有害事象は、67/132 例 (50.8%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、cuSCC 28 例 (21.2%)、基底細胞癌 8 例 (6.1%)、ケラトアkantoma 7 例 (5.3%)、嚥下障害、肺炎、痙攣、第 7 脳神経麻痺、発熱、肺塞栓症及び γ-GTP 増加各 3 例 (2.3%)、悪性黒色腫、上腹部痛、悪心、蜂巣炎、関節痛、心嚢液貯留、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加及び脱水各 2 例 (1.5%) であり、このうち、cuSCC 28 例、基底細胞癌 8 例、ケラトアkantoma 7 例、発熱 3 例、嚥下障害、第 7 脳神経麻痺、関節痛、心嚢液貯留、γ-GTP 増加、血中 ALP 増加及び血中ビリルビン増加各 2 例、蜂巣炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、4/132 例 (3.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、疲労、蜂巣炎、黄疸、網膜静脈閉塞、譫妄、ALT 増加、AST 増加及び血中ビリルビン増加各 1 例 (0.8%) であり、このうち、疲労 1 例を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(9) 海外第Ⅲ相試験 (NO25026 試験)

有害事象は、本薬群で 335/337 例 (99.4%)、DTIC 群で 264/287 例 (92.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群で 329/337 例 (97.6%)、DTIC 群で 204/287 例 (71.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

基本語 (MedDRA ver.15.1)	いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象 例数 (%)			
	本薬群 337例		DTIC群 287例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	335 (99.4)	223 (66.2)	264 (92.0)	103 (35.9)
悪心	128 (38.0)	7 (2.1)	129 (44.9)	5 (1.7)
疲労	156 (46.3)	10 (3.0)	100 (34.8)	6 (2.1)
関節痛	190 (56.4)	20 (5.9)	11 (3.8)	3 (1.0)
脱毛症	162 (48.1)	0	7 (2.4)	0
下痢	120 (35.6)	5 (1.5)	36 (12.5)	1 (0.3)
嘔吐	72 (21.4)	7 (2.1)	79 (27.5)	3 (1.0)
光線過敏性反応	133 (39.5)	13 (3.9)	13 (4.5)	0
発疹	139 (41.2)	30 (8.9)	6 (2.1)	0
頭痛	112 (33.2)	5 (1.5)	29 (10.1)	0
便秘	48 (14.2)	3 (0.9)	72 (25.1)	0
発熱	71 (21.1)	2 (0.6)	28 (9.8)	2 (0.7)
皮膚乳頭腫	97 (28.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
過角化	96 (28.5)	5 (1.5)	1 (0.3)	0
食欲減退	73 (21.7)	2 (0.6)	24 (8.4)	1 (0.3)
四肢痛	72 (21.4)	3 (0.9)	19 (6.6)	5 (1.7)
そう痒症	85 (25.2)	5 (1.5)	5 (1.7)	0
末梢性浮腫	68 (20.2)	3 (0.9)	15 (5.2)	0
皮膚乾燥	78 (23.1)	0	2 (0.7)	0
無力症	48 (14.2)	2 (0.6)	28 (9.8)	2 (0.7)
咳嗽	43 (12.8)	0	24 (8.4)	1 (0.3)
cuSCC	65 (19.3)	65 (19.3)	2 (0.7)	2 (0.7)
背部痛	43 (12.8)	1 (0.3)	20 (7.0)	1 (0.3)
味覚異常	52 (15.4)	0	11 (3.8)	0
呼吸困難	36 (10.7)	5 (1.5)	26 (9.1)	8 (2.8)
紅斑	56 (16.6)	0	6 (2.1)	0
サンバーン	54 (16.0)	1 (0.3)	0	0
筋肉痛	49 (14.5)	4 (1.2)	5 (1.7)	0
日光性角化症	40 (11.9)	0	12 (4.2)	0
筋骨格痛	39 (11.6)	1 (0.3)	12 (4.2)	1 (0.3)
不眠症	34 (10.1)	0	16 (5.6)	0
浮動性めまい	36 (10.7)	3 (0.9)	14 (4.9)	0
脂漏性角化症	45 (13.4)	1 (0.3)	3 (1.0)	0
腹痛	34 (10.1)	7 (2.1)	14 (4.9)	2 (0.7)
ケラトアカントーマ	37 (11.0)	34 (10.1)	2 (0.7)	2 (0.7)
皮膚病変	36 (10.7)	0	3 (1.0)	0
好中球減少症	2 (0.6)	1 (0.3)	34 (11.8)	26 (9.1)
斑状丘疹状皮疹	34 (10.1)	9 (2.7)	1 (0.3)	0

cuSCC：皮膚有棘細胞癌

重篤な有害事象は、本薬群で 158/337 例 (46.9%)、DTIC 群で 53/287 例 (18.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群では、cuSCC 65 例 (19.3%)、ケラトアカントーマ 37 例 (11.0%)、悪性黒色腫 6 例 (1.8%)、基底細胞癌、肺炎及び発熱各 5 例

(1.5%)、発疹 4 例 (1.2%)、腹痛、疲労、胸痛、関節痛、呼吸困難、脱水、急性腎不全及びブドウ膜炎各 3 例 (0.9%)、ボーエン病、胃腸出血、嘔吐、骨痛、肺塞栓症、胸水、胸膜痛、痙攣、意識消失、心房細動、心筋梗塞、心膜炎、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加及び γ -GTP 増加各 2 例 (0.6%)、DTIC 群では、発熱 4 例 (1.4%)、呼吸困難 3 例 (1.0%)、cuSCC、ケラトアkantoma、肺炎、関節痛、肺塞栓症及び血栓症各 2 例 (0.7%) であり、このうち、本薬群の cuSCC 65 例、ケラトアkantoma 37 例、基底細胞癌、悪性黒色腫及び発疹各 4 例、関節痛、脱水及びブドウ膜炎各 3 例、ボーエン病、発熱、疲労、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加及び γ -GTP 増加各 2 例、腹痛、胃腸出血、嘔吐、胸痛、呼吸困難、胸水、胸膜痛及び急性腎不全各 1 例、DTIC 群の発熱 2 例、cuSCC、肺炎、肺塞栓症及び血栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 24/337 例 (7.1%)、DTIC 群で 6/287 例 (2.1%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群では、関節痛 3 例 (0.9%)、嚥下障害、血中ビリルビン増加、発疹各 2 例 (0.6%) であり、DTIC 群では認められなかった。このうち、本薬群の関節痛 3 例、嚥下障害、血中ビリルビン増加及び発疹各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2-3) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験審査委員会が、安全性情報の更新を含む治験薬概要書の改訂に係る治験継続の適否の審査を迅速審査により実施していた。

IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の v-raf マウス肉腫ウィルス癌遺伝子産物ホモログ B1 (以下、「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有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は BRAF V600 変異型のセリン/スレオニンキナーゼを阻害することにより腫瘍の増殖を抑制する新有効成分含有医薬品であり、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治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 11 月 7 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ゼルボラフ錠 240mg
〔一 般 名〕	ベムラフェニブ
〔申 請 者 名〕	中外製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 4 月 9 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、化学療法未治療の BRAF V600 変異*を有する根治切除不能（Stage III 又は IV）な悪性黒色腫患者を対象としてベムラフェニブ（以下、「本薬」）群とダカルバジン群の有効性及び安全性を比較した海外第 III 相試験（NO25026 試験）において、主要評価項目とされた全生存期間及び無増悪生存期間（主治医判定）について、予め設定された有効性の判断基準を満たしたこと等から、本薬の有効性は示されたと判断した。

*：v-raf マウス肉腫ウィルス癌遺伝子産物ホモログ B1（BRAF）遺伝子がコードするタンパクのコードン 600 のアミノ酸であるバリンが変異した BRAF。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、二次性悪性腫瘍（皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌等）、皮膚障害、過敏症、QT/QTc 間隔延長、光線過敏症、肝機能障害、眼障害（ブドウ膜炎等）及び骨髄抑制であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきであると判断した。

また、機構は、本薬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有する医師によって、有害事象の観察や管理、休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対して本薬の投与が推奨されることから、添付文書の臨床成績の項において、NO25026 試験及び JO28178 試験の対象とされた患者の BRAF 変異の種類を記載し、以下の旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起した上で、本薬の効能・効果を、「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」と設定することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**BRAF** 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。
- 本薬の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (i) <審査の概略> (1) 食事の影響について」及び「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を設定した上で、用法・用量については、申請どおり「通常、成人にはベムラフェニブとして1回 960mg を1日2回経口投与する。」と設定することは可能であると判断した。

- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けることが望ましい。
- 本薬の用量調節に関する基準。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

通常、成人にはベムラフェニブとして1回 960mg を1日2回経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

表 1：減量・休薬の規定

NCI-CTCAE *1 による Grade 判定		治療期間中の処置
Grade 1 又は忍容可能な Grade 2		減量・休薬不要
忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	初回発現	休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 720mg (1 日 2 回) で投与を再開*2
	2 回目発現	休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 480mg (1 日 2 回) で投与を再開*3
	3 回目発現	投与中止
Grade 4	初回発現	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 480mg (1 日 2 回) で投与を再開*3
	2 回目発現	投与中止

*1：NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

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

*3：休薬前に 1 回 480mg に減量されていた場合には本薬の投与を中止する。

表 2：QT 間隔延長に基づく減量・休薬の規定

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

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

*2：休薬前に 1 回 480mg に減量されていた場合には本薬の投与を中止する。

- 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けることが望ましい。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者を対象とし、調査予定症例数 500 例、観察期間 24 カ月間の全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目については、有棘細胞癌及び QT 間隔延長を設定することを計画している。

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略>（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点で得られている日本人患者における本薬の安全性情報は極めて限られていることから、全例調査によって本薬の安全性情報を迅速かつ偏りなく収集し、得られた情報を遅滞なく医療現場に提供する必要があると判断した。

また、機構は、①重点調査項目、②調査予定症例数及び③観察期間については、それぞれ以下のように判断した。

- ① 申請者が設定した上記の項目に加えて、臨床試験の結果及び事象の重篤度を踏まえ、有

棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍、肝障害、皮膚障害及び過敏症についても設定する必要がある。

- ② 申請者の計画どおりに設定することは差し支えない。
- ③ 申請者の計画どおりに設定することは可能と考えるが、全例調査から得られる情報の解析を早期に実施し、当該解析結果を基に調査計画の見直し等の検討を行う必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 特定使用成績調査（全例調査、計画の骨子（案）は下表参照） - 製造販売後臨床試験（JO28178 試験の継続）	- 市販直後調査による情報提供 - 医療関係者への情報提供（適正使用ガイド） - 患者への情報提供（患者向ハンドブック）

特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本薬が投与された全症例
観察期間	24 カ月間
予定症例数	500 例
主な調査項目	重点調査項目：有棘細胞癌、有棘細胞癌以外の二次性悪性腫瘍、肝障害、QT 間隔延長、皮膚障害、過敏症 上記以外の主な調査項目：患者背景、本薬の使用状況、併用薬及び併用療法、有害事象（臨床検査値の変動も含む）、有効性等

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるので

あれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

[用法・用量] 通常、成人にはベムラフェニブとして 1 回 960mg を 1 日 2 回経口投与する。

[承認条件] 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[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。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**BRAF** 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
2. 「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。
3. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

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

表 1：減量・休薬の規定

NCI-CTCAE *1 による Grade 判定		治療期間中の処置
Grade 1 又は忍容可能な Grade 2		減量・休薬不要
忍容不能な Grade 2 又は Grade 3	初回発現	休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 720mg (1 日 2 回) で投与を再開*2
	2 回目発現	休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 480mg (1 日 2 回) で投与を再開*3
	3 回目発現	投与中止
Grade 4	初回発現	原則投与中止 治療継続が患者にとって望ましいと判断された場合には、休薬 Grade 1 以下又はベースラインまで軽快後、1 回 480mg (1 日 2 回) で投与を再開*3
	2 回目発現	投与中止

*1：NCI-CTCAE v4.0 により Grade を判定

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

*3：休薬前に 1 回 480mg に減量されていた場合には本薬の投与を中止する。

表 2：QT 間隔延長に基づく減量・休薬の規定

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

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

*2：休薬前に 1 回 480mg に減量されていた場合には本薬の投与を中止する。

- 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が増加するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間の服用は避けることが望ましい。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。