

審議結果報告書

平成 30 年 11 月 30 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] メクトビ錠15mg
[一 般 名] ビニメチニブ
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 4 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 11 月 29 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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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

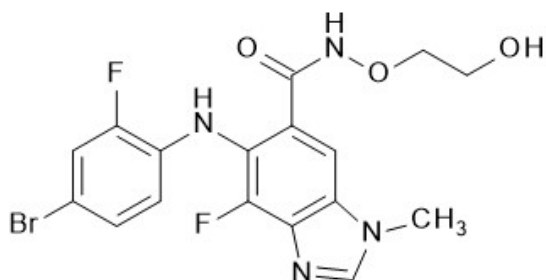
平成 30 年 11 月 19 日

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] メクトビ錠 15 mg
[一 般 名] ビニメチニブ
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 30 年 4 月 25 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にビニメチニブ 15 mg 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： $C_{17}H_{15}BrF_2N_4O_3$

分子量： 441.23

化学名：

（日 本 名） 5-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-*N*-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1*H*-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド

（英 名） 5-[(4-Bromo-2-fluorophenyl)amino]-4-fluoro-*N*-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（25 薬）第 322 号、平成 30 年 3 月 30 日付け薬生薬審発 0330 第 3 号）

[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の **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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、眼障害、心機能障害、肝機能障害、横紋筋融解症、皮膚悪性腫瘍、高血圧、出血及び手掌・足底発赤知覚不全症候群について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

[用法及び用量]

エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして 1 回 45 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[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 30 年 10 月 12 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- ① [販 売 名] ビラフトビカプセル 50 mg
 [一 般 名] エンコラフェニブ
 [申 請 者] 小野薬品工業株式会社
 [申請年月日] 平成 30 年 4 月 25 日
 [剤形・含量] 1 カプセル中にエンコラフェニブ 50 mg を含有するカプセル剤
 [申請時の効能・効果] *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
 [申請時の用法・用量] ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 1 回 450 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- ② [販 売 名] メクトビ錠 15 mg
 [一 般 名] ビニメチニブ
 [申 請 者] 小野薬品工業株式会社
 [申請年月日] 平成 30 年 4 月 25 日
 [剤形・含量] 1 錠中にビニメチニブ 15 mg を含有する錠剤
 [申請時の効能・効果] *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
 [申請時の用法・用量] エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして 1 回 45 mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	31
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	44
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	63
8. 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	116
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	116

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

BRAF 遺伝子変異は、欧米及び本邦において悪性黒色腫患者のそれぞれ約 60%及び 20～30%に認められると報告されている (Nature 2002; 417: 949-54, J Dermatol Sci 2012; 66: 240-2 等)。*BRAF* は MAPK 経路の活性化に関与しており、当該遺伝子変異により、下流の MEK を含む MAPK 経路を介したシグナル伝達が恒常的に活性化され、腫瘍細胞の増殖促進、アポトーシス抑制等を引き起こすと考えられている (Nature Med 2013; 19: 1401-9, Nat Rev Cancer 2017; 17: 676-91)。

ENCO は、スイス Novartis 社により創製された低分子化合物であり、*BRAF* のキナーゼ活性を阻害することにより、*BRAF* 遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

BINI は、米国 Array BioPharma 社により創製された低分子化合物であり、MEK のキナーゼ活性を阻害することにより、*BRAF* 遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

スイス Novartis 社により、2011 年 9 月から進行固形癌患者を対象とした ENCO 単独投与の国際共同第 I 相試験 (X2101 試験) が実施され、また、米国 Array BioPharma 社により、2011 年 11 月から健康成人を対象とした BINI 単独投与の海外第 I 相試験 (162-0601 試験) が実施された。さらに、海外において、スイス Novartis 社及び米国 Array BioPharma 社により、2012 年 5 月から *BRAF* V600 変異を有する進行固形癌患者を対象とした ENCO/BINI 投与の第 I b/II 相試験 (X2110 試験) が実施された。その後、スイス Novartis 社及び米国 Array BioPharma 社により、2013 年 11 月から *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした ENCO/BINI 投与の国際共同第 III 相試験 (B2301 試験) が実施された。

米国及び EU では、B2301 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2017 年 6 月及び 7 月に ENCO 及び BINI の承認申請が行われ、米国では 2018 年 6 月に「BRAFTOVI is indicated, in combination with binimetinib, for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600E or V600K mutation, as detected by an FDA-approved test.」及び「MEKTOVI is indicated, in combination with encorafenib, for the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600E or V600K mutation, as detected by an FDA-approved test.」、EU では 2018 年 9 月に「Encorafenib in combination with binimetinib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.」及び「Binimetinib in combination with encorafenib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.」を効能・効果として承認された。

なお、2018 年 9 月時点において、ENCO 及び BINI は悪性黒色腫に関する効能・効果にて、32 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、X2101 試験及び B2301 試験への患者の組入れが、それぞれ 2011 年 11 月及び 2012 年 5 月から開始された。

なお、ENCO 及び BINI は、それぞれ「*BRAF*^{V600} 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫」及び「*NRAS* 又は *BRAF*^{V600} 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫」を予定される効能・効果として、2018 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (25 薬) 第 323 及び 322 号)。

今般、B2301 試験を主要な試験成績として、*BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する ENCO/BINI 投与のみに係る申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 ENCO

2.1.1 原薬

2.1.1.1 特性

原薬は白色～ほとんど白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、旋光度、解離定数及び分配係数について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、IR、NMR (^1H -及び ^{13}C -NMR) 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.1.2 製造方法

原薬は、[REDACTED]、[REDACTED]及び [REDACTED]

[REDACTED]を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び品質特性に対する影響に係る実験結果に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
光学異性体	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	製造方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
粒子径	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	製造方法

重要工程は、① [REDACTED]基から [REDACTED]基への [REDACTED]反応を行う工程、② [REDACTED]

[REDACTED]化合物と [REDACTED]化合物との [REDACTED]反応を行う工程、③ [REDACTED]

[REDACTED]基の [REDACTED]反応を行う工程、④ [REDACTED]基の [REDACTED]反応を行う工程及び⑤ [REDACTED]原薬の [REDACTED]

[REDACTED]工程とされた。

また、原薬の [REDACTED]工程及び [REDACTED]工程を除くすべての工程に、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.1.1.3 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）、純度試験（類縁物質（LC）及び残留溶媒（GC））、水分、粒子径及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 2 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。

表 2 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： 3 ロット	30℃	75%RH	ポリエチレン袋（二重） ＋金属ドラム	24 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の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、長期保存試験は 24 カ月まで継続予定である。

2.1.2 製剤

2.1.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 50 mg を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、コポリビドン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、結晶セルロース、コハク酸、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.1.2.2 製造方法

製剤は、混合、[]、[]、混合、カプセル充てん及び包装・表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CPP 及び製品の CQA に影響を及ぼし得る物質特性の特定並びに製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
外観	製造方法、規格及び試験方法
[]	製造方法
[]	製造方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
原薬の []	製造方法

重要工程は [] 工程及び [] 工程とされ、[] 工程及び [] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.1.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル及び LC）、純度試験（類縁物質（LC））、水分、製剤均一性（含量均一性試験（LC））、微生物限度、溶出性（LC）及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 4 のとおりである。プレバリデーション加速試験の 12 カ月時点において、XXXXXXXXXX¹⁾ が判定基準に適合せず、かつ溶出性の低下が確認された。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 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
申請用	長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	25±2℃	60±5%RH	PTP（ナイロン/アルミニウム/ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔）	24 カ月
	中間的試験		30±2℃	75±5%RH		24 カ月
	加速試験		40±2℃	75±5%RH		6 カ月
プレバリデーション*	長期保存試験		25±2℃	60±5%RH		12 カ月
	中間的試験		30±2℃	75±5%RH		12 カ月
	加速試験		40±2℃	75±5%RH		6 カ月

*：申請用安定性試験において、溶出試験法が 12 カ月時点より旧試験法（XXXXXXXXXX法、試験液：XXXXXXXXXXmol/L XXXXXXXXXX溶液（pHXXXXXXXXXX）、回転数：毎分XXXXXXXXXX回転、測定方法：XXXXXXXXXX測定法）から申請試験法（パドル法、試験液：XXXXXXXXXXmol/L XXXXXXXXXX溶液（pHXXXXXXXXXX）、回転数：毎分XXXXXXXXXX回転、測定方法：LC）に変更されたため、開始時点より申請試験法を用いたプレバリデーション安定性試験を実施

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、以下の点を踏まえ、PTP（ナイロン/アルミニウム/ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき、27 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 24 カ月まで継続予定である。

- ・ プレバリデーション加速試験の 12 カ月時点において、XXXXXXXXXXが判定基準に適合せずに明確な品質の変化が認められ、かつ溶出性の低下が確認されたこと。
- ・ 申請用中間的試験の 24 カ月時点までにおいて、XXXXXXXXXX及び溶出性を含むすべての測定項目は規格に適合しており、明確な品質の変化が認められなかったこと。
- ・ 製剤の有効期間の延長に係る統計解析を実施していないこと。

2.2 BINI

2.2.1 原薬

2.2.1.1 特性

原薬は白色～灰白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数及び分配係数について検討されている。原薬には、4 種類の結晶形（無水物、XXXXXXXXXX物、XXXXXXXXXX物及びXXXXXXXXXX物）が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 A（無水物）のみが生成されることが及び安定性試験において結晶形 A（無水物）は変化しないことが確認されている。

原薬の化学構造は、質量スペクトル、IR、NMR（¹H-及び¹³C-NMR）及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.2.1.2 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 5）。

¹⁾ XXXXXXXXXXは製剤の溶出性に影響を及ぼす CQA であるものの、製剤の工程管理でXXXXXXXXXXを管理しており、かつ製剤の規格及び試験方法で溶出性及びXXXXXXXXXX（XXXXXXXXXXに影響を及ぼす CQA）を管理していることから、XXXXXXXXXXは規格及び試験方法として設定されていない。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び品質特性に対する影響に係る実験結果に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 5 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
粒子径	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法

重要工程は、①■を用いて■化合物と■物との■
■反応を行う工程、②■の除去及び■基の■反応を行う工程、③■
■基の■反応を行う工程、④■原薬の■工程、並びに⑤原薬の■工程及び■工程とされた。

また、原薬の■工程及び■工程を除くすべての工程に、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.1.3 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）、純度試験（類縁物質（LC）及び残留溶媒（GC））、水分、微生物限度、粒子径及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 6 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 6 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	実生産スケール：2 ロット、 パイロットスケール：1 ロット	30℃	75%RH	ポリエチレン袋 （二重）＋金属 ドラム	48 カ月
加速試験	実生産スケール：2 ロット、 パイロットスケール：1 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これを金属ドラムで遮光し室温保存するとき、60 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。

2.2.2 製剤

2.2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 15 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸及び■が添加剤として含まれる。

2.2.2.2 製造方法

製剤は、混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造される。重要工程は[]工程とされ、[]工程、[]工程及び[]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー及びLC）、純度試験（類縁物質（LC））、水分、製剤均一性（含量均一性試験（LC））、微生物限度、溶出性（LC）及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表7のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表7 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	パイロットスケール： 3ロット	25±2℃	60±5%RH	PTP（ポリ塩化ビニリデン/ ポリ塩化ビニル及びアル ミニウム箔）	48 カ月
加速試験		40±2℃	75±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニリデン/ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき、60 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。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、ENCO 及び BINI の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。

2.R.1 ENCO の製剤の有効期間の設定について

ENCO の製剤の有効期間について、ICH Q1E ガイドラインの主旨を踏まえ、3 カ月の延長を裏付ける以下の長期保存試験等が参考資料として提出された。

- パイロットスケール2 ロットを[]包装した際の長期保存試験（それぞれ[]及び[] カ月時点まで）。なお、当該試験では、[]は測定されていないものの、溶出性を含むすべての測定項目は規格に適合している。

機構は、上記の長期保存試験において、溶出性について申請試験法と比較して検出力が低い旧試験法が用いられていることから、ENCO の製剤の有効期間を27 カ月と設定すること（2.1.2.4 参照）の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を踏まえると、27 カ月時点において ENCO の製剤の溶出性が規格から逸脱する可能性は低いと考えることから、ENCO の製剤の有効期間を27 カ月と設定することは可能と考える。

- 申請試験法を用いた、①[]～24 カ月時点までの申請用長期保存試験及び中間的試験並びに②試験開始から12 カ月時点までのプレバリデーション長期保存試験及び中間的試験において、溶出性及び溶出性の CQA（[]及び[]）について経時的な変化が認められていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.R.2 新添加剤について

ENCO の製剤には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤であるコハク酸が含有されている。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

コハク酸は医薬品添加物規格適合品であり、機構は、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.R.2.2 安全性について

機構は、コハク酸について、提出された資料から、申請された製剤の使用量において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 ENCO

3.1.1 効力を裏付ける試験

3.1.1.1 RAF に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-6）

ヒト BRAF V600E 並びに野生型 BRAF 及び CRAF（組換えタンパク）に対する ENCO 及び ENCO の代謝物である M42.5A の阻害作用が、FRET 法により、又は γ -³³P 標識した ATP の取込み量を指標に検討された。その結果、ENCO 及び M42.5A の IC₅₀ 値は表 8 のとおりであった。

表 8 RAF に対する ENCO 及び M42.5A の阻害作用

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			
	n	ENCO	n	M42.5A
BRAF V600E	13	0.35±0.16	3	9.3±7.3
野生型 BRAF	1	0.47	3	15.5±7.8
野生型 CRAF	1	0.30	3	9.1±4.5

平均値±標準偏差、n=1 の場合は個別値

3.1.1.2 RAF 以外のキナーゼに対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3）

RAF 以外の 439 種類のキナーゼ（組換えタンパク）に対する ENCO の阻害作用が、定量的 PCR 法により検討された。その結果、ENCO 0.01 µmol/L により 50%以上の阻害作用が認められたキナーゼは STK36 のみであった。

3.1.1.3 MEK 及び ERK のリン酸化に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-7）

BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 A375 細胞株を用いて、MEK のリン酸化に対する ENCO の阻害作用が、電気化学発光免疫測定法により検討された。その結果、ENCO の除去後 0、1 及び 3 時間時点の IC₅₀ 値（n=1）は、それぞれ 2.4、3.0 及び 4.2 nmol/L であった。

A375 細胞株を用いて、ERK のリン酸化に対する ENCO の阻害作用が、In-Cell ELISA 法²⁾により検討された。その結果、ENCO の IC₅₀ 値（n=4、平均値±標準偏差）は 3.0±0.2 nmol/L であった。

²⁾ 固定した細胞に直接抗体を反応させて行う ELISA 法。

BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 Malme-3M 細胞株を用いて、ERK のリン酸化に対する M42.5A の阻害作用が、In-Cell ELISA 法により検討された。その結果、M42.5A の IC₅₀ 値 (n=2、個別値) は 73 及び 79 nmol/L であった。

3.1.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-7)

A375 細胞株に対する ENCO の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、ENCO の IC₅₀ 値 (n=5、平均値±標準偏差) は 4.4±1.1 nmol/L であった。

Malme-3M 細胞株に対する M42.5A の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、M42.5A の IC₅₀ 値 (n=2、個別値) は 112 及び 125 nmol/L であった。

3.1.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-8)

A375 細胞株を皮下移植したヌードマウス (5 例/群) を用いて、ENCO の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日) として、第 11 日目から ENCO 0.6、6.0、60 及び 300 mg/kg が BID で 14 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 24 日目において、対照 (3% ETPGS 含有 20% PEG300 溶液) 群と比較して、ENCO 6.0、60 及び 300 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.05、Dunn 検定)。

3.1.2 副次的薬理試験

3.1.2.1 各種受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-1)

143 種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に対する ENCO 10 µmol/L の影響が、SPA 法等により検討された。その結果、ENCO は PDE4D に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値 (n=3、平均値±標準偏差) は 4.4±1.4 µmol/L であった。

3.1.3 安全性薬理試験

3.1.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1、4.2.1.3-4)

ラット (10 例/群) に ENCO 100 mg/kg が単回経口投与され、中枢神経系に対する ENCO の影響が、FOB 法により検討された。その結果、ENCO による影響は認められなかった。

サル (4 例/群) に ENCO 50、100 及び 200 mg/kg が単回経口投与され、体温に対する ENCO の影響が検討された。その結果、ENCO による影響は認められなかった。

3.1.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.1.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-2)

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する ENCO 10、30 及び 100 µmol/L の影響が検討された。その結果、ENCO 10、30 及び 100 µmol/L による hERG カリウム電流の阻害率 (n=3、平均値±標準偏差) は、それぞれ 13.5±0.4、26.6±1.3 及び 58.7±2.7% であった。

3.1.3.2.2 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-4)

サル (4 例/群) に ENCO 50、100 及び 200 mg/kg が単回経口投与され、心拍数、血圧及び心電図に対する ENCO の影響が検討された。その結果、ENCO 投与により、心拍数の上昇並びに PR 間隔及び QT 間隔の短縮が認められた。

上記の所見について、申請者は、認められた心拍数の変化が生理的変動の範囲内の軽度な変化であったことに加え、サルを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験において、心臓の病理組織学的変化並びに心電図及び心拍数の異常が認められなかったこと (5.1.2 参照) から、ENCO が心機能に重大な影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

3.1.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1)

ラット (5 例/群) に ENCO 100 mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対する ENCO の影響が検討された。その結果、ENCO による影響は認められなかった。

3.2 BINI

3.2.1 効力を裏付ける試験

3.2.1.1 MEK のリン酸化に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト MEK1 及び MEK2 (組換えタンパク) のリン酸化に対する BINI の阻害作用が、 γ -³³P 標識した ATP の取込み量を指標に検討された。その結果、MEK1 及び MEK2 に対する BINI の IC₅₀ 値 (n=1) は、それぞれ 16 及び 46 nmol/L であった。

3.2.1.2 MEK 以外のキナーゼに対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-3)

MEK 以外の 218 種類のキナーゼ (組換えタンパク) に対する BINI の阻害作用が、 γ -³³P 標識した ATP の取込み量を指標に検討された。その結果、BINI 10 μ mol/L により 50%以上の阻害作用が認められたキナーゼはなかった。

3.2.1.3 ERK のリン酸化に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-4)

活性化 MEK1 によるヒト ERK (組換えタンパク) のリン酸化に対する BINI 及び BINI の代謝物である M3 の阻害作用が、 γ -³³P 標識した ATP の取込み量を指標に検討された。その結果、BINI 及び M3 の IC₅₀ 値 (n=4 及び 1、平均値±標準偏差、n=1 の場合は個別値) は、それぞれ 12.1±5.6 及び 7.1 nmol/L であった。

BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 A375、UACC-62、RPMI-7951 及び COLO 800 細胞株を用いて、ERK のリン酸化に対する BINI の阻害作用が、In-Cell ELISA 法²⁾により検討された。その結果、各細胞株に対する BINI の IC₅₀ 値 (n=1) は、それぞれ 27.4、14.4、125.8 及び 7.6 nmol/L であった。

3.2.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.2.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-4)

BRAF V600 変異を有する 8 種類のヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する BINI の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、BINI の IC₅₀ 値は表 9 のとおりであった。

表 9 ヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する BINI の増殖抑制作用

細胞株	BRAF 変異型の種類	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
A375	V600E	34.4±9.3
UACC-62	V600E	34.1±0.7
RPMI-7951	V600E	4,359.1±4,717.6
MDA-MB-435S	V600E	5,046.6±7,005.2
IGR-39	V600E	9,272.0±1,261.0
COLO 800	V600E	93.6±28.2
WM-115	V600D	99.8±16.0
IGR-1	V600K	372.2±20.2

n=3、平均値±標準偏差

3.2.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-7)

A375 細胞株を皮下移植したヌードマウス (11 例/群) を用いて、BINI の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日) として、第 12 日目から BINI 1、3、10 及び 30 mg/kg が BID で 21 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 23 日目において、対照 (0.5 vol%ポリソルベート 80 含有 1 w/v% CMC 溶液) 群と比較して、BINI 3、10 及び 30 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p<0.05$ 、Dunnett 多重比較検定)。

3.2.2 副次的薬理試験

3.2.2.1 各種受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-1)

60 種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に対する BINI 10 µmol/L の影響が、SPA 法等により検討された。その結果、検討したいずれの受容体等に対しても BINI は 50%以上の阻害作用又は活性化作用を示さなかった。

3.2.3 安全性薬理試験

3.2.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1、4.2.1.3-4)

ラット (10 例/群) に BINI 10、30 及び 100 mg/kg が単回経口投与され、中枢神経系に対する BINI の影響が、FOB 法及び自発運動量の測定により検討された。その結果、BINI による影響は認められなかった。

サル (6 例/群) に BINI 1、3 及び 10 mg/kg が単回経口投与され、体温に対する BINI の影響が検討された。その結果、BINI による影響は認められなかった。

3.2.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.2.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-2)

hERG を導入した HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する BINI 0.3、1、3、10 及び 30 µmol/L の影響が検討された。その結果、BINI 10 及び 30 µmol/L による hERG カリウム電流の阻害率 ($n=3$ 又は 4、平均値±標準誤差) は、それぞれ 8.0 ± 1.8 及び $30.4\pm1.6\%$ であり、IC₅₀ 値は >30 µmol/L であった。

3.2.3.2.2 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-4)

サル (6 例/群) に BINI 1、3 及び 10 mg/kg が単回経口投与され、心拍数、血圧及び心電図に対する BINI の影響が検討された。その結果、BINI による影響は認められなかった。

3.2.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-5)

ラット (12 例/群) に BINI 10、30 及び 100 mg/kg が単回経口投与され、呼吸数、1 回換気量、分時換気量及び血液ガスに対する BINI の影響が検討された。その結果、BINI による影響は認められなかった。

3.2.3.4 胃腸管系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-6、4.2.1.3-7)

ラット (10 例/群) に BINI 10、30 及び 100 mg/kg が単回経口投与され、胃液分泌及び消化管輸送能に対する BINI の影響が検討された。その結果、BINI による影響は認められなかった。

3.2.3.5 腎・泌尿器系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-8)

ラット (10 例/群) に BINI 10、30 及び 100 mg/kg が単回経口投与され、血液生化学検査及び尿検査 (尿量、尿中電解質、電解質分画クリアランス、比重及び pH) により、腎・泌尿器系に対する BINI の影響が検討された。その結果、BINI による影響は認められなかった。

3.3 ENCO/BINI

3.3.1 効力を裏付ける試験

3.3.1.1 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.3.1.1.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-9)

BRAF V600 変異の有無が確認されている 16 種類のヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する ENCO/BINI の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、ENCO 及び BINI の IC₅₀ 値並びに ENCO と BINI との併用効果³⁾ は表 10 のとおりであった。

表 10 ヒト悪性黒色腫由来細胞株に対する増殖抑制作用

細胞株	BRAF 変異型の種類	IC ₅₀ 値 (nmol/L)		SS 値	CI 値	併用効果
		ENCO	BINI			
A375	V600E	5.8	20.0	1.20	0.87	相加/相乗
COLO 741		32.6	1,190.4	1.45	0.27	相加/相乗
COLO 800		7.9	50.5	2.67	0.84	相加/相乗
IGR-37		17.6	82.8	1.03	0.70	相加/相乗
K029AX		12.8	78.8	2.59	0.73	相加/相乗
LOX IMVI		>2,700	>2,700	5.99	0.28	相乗
A2058		1,486.1	978.0	2.07	0.34	相乗
IGR-39		>2,700	>2,700	0.70	—	—
RPMI-7951		>2,700	>2,700	1.02	—	—
SK-MEL-24		776.0	892.2	1.87	0.66	相加
UACC-62		3.7	47.0	1.26	0.93	相加/相乗
IGR-1	V600K	167.6	893.0	3.81	0.02	相乗
COLO 792	なし	>2,700	182.5	0.90	1.29	相加
HMCB		>2,700	>2,700	2.86	0.04	相乗
MeWo		>2,700	>2,700	2.60	0.25	相乗
SK-MEL-31		1,032.0	>2,700	0.93	0.80	相加

n=1、SS : Synergy Score、CI : Combination Index、— : 算出せず

³⁾ ENCO/BINI の併用効果は、以下の判定基準に基づき評価された (Nat Biotechnol 2009; 27: 659-66)。

相乗 : SS 値 > 2.0 かつ CI 値 < 0.5

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

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

3.3.1.1.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-10)

ヒト悪性黒色腫患者由来 HMEX1906 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス (8 例/群) を用いて、ENCO/BINI の腫瘍増殖抑制作用及び生存期間が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日) として、第 29 日目から ENCO 3 mg/kg 並びに BINI 3 及び 10 mg/kg が BID で最長 117 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 50 日目において、対照 (0.5 vol%ポリソルベート 80 含有 0.5 w/v% CMC) 群と比較して、ENCO 及び BINI 単独群並びに ENCO/BINI 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p < 0.05$, Tukey 検定) (図 1)。また、各単独群と比較して、ENCO 3 mg/kg と BINI 10 mg/kg の ENCO/BINI 群で統計学的に有意な生存期間の延長が認められた ($p < 0.05$, log-rank 検定)。

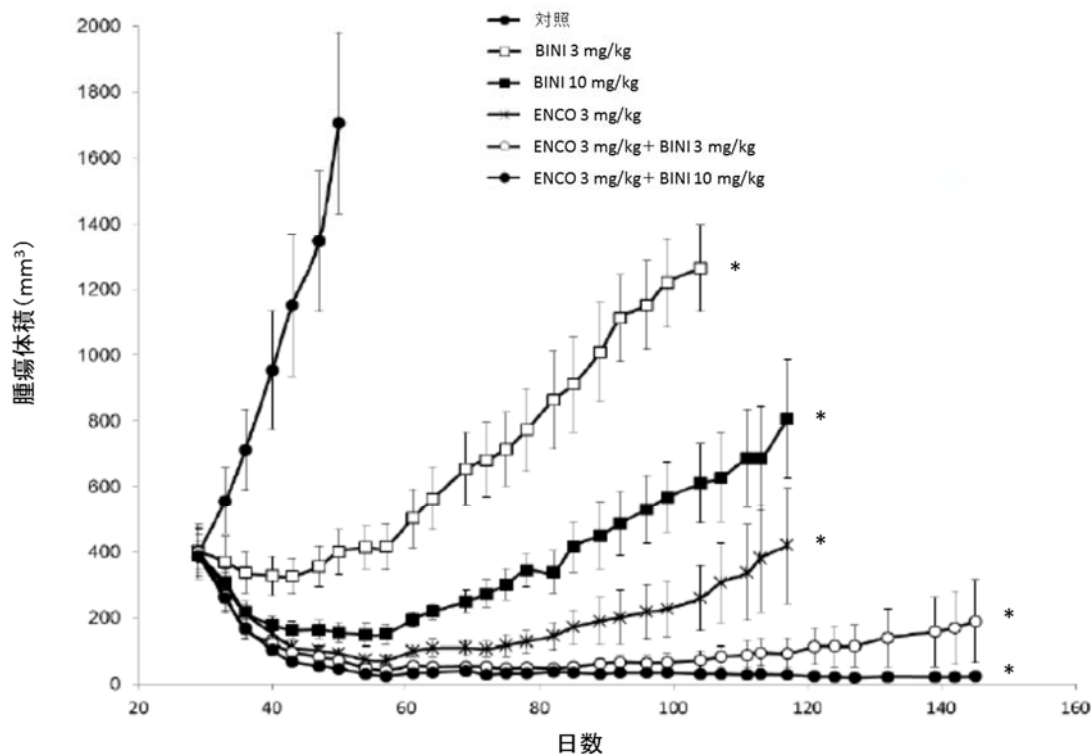


図 1 HMEX1906 腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおける ENCO 及び BINI の腫瘍増殖抑制作用
n=8、平均値±標準誤差、*：対照群に対して $p < 0.05$ (Tukey 検定)

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、ENCO 及び BINI の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

3.R.1 ENCO 又は BINI の単独投与及び ENCO/BINI 投与の作用機序及び BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する有効性について

申請者は、ENCO 又は BINI の単独投与及び ENCO/BINI 投与の①作用機序及び②BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する有効性について、以下のように説明している。

BRAF は MAPK 経路の活性化に関与しており、当該遺伝子変異により、下流の MEK を含む、MAPK 経路を介したシグナル伝達が恒常的に活性化され、腫瘍細胞の増殖促進、アポトーシス抑制等を引き起こすと考えられている (Nature Med 2013; 19: 1401-9、Nat Rev Cancer 2017; 17: 676-91)。

ENCO 及び BINI は、それぞれ BRAF 及び MEK のキナーゼ活性を阻害する低分子化合物であり、ともに MAPK 経路のシグナル伝達分子 (ERK 等) のリン酸化を阻害することにより (3.1.1.1、3.1.1.3、3.2.1.1 及び 3.2.1.3 参照)、*BRAF* 遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられる (3.1.1.4 及び 3.2.1.4 参照)。

上記の ENCO 及び BINI の作用機序等に加えて、悪性黒色腫で認められる *BRAF* 遺伝子変異のうち、*BRAF* V600E 変異及び *BRAF* V600K 変異の占める割合はそれぞれ 62 及び 21%で、当該変異が大部分であることが報告されており (Cancer 2017; 123: 1372-81)、ENCO 及び BINI が当該変異を有する悪性黒色腫由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.1.4 及び 3.2.1.4 参照) を考慮すると、*BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する ENCO 及び BINI の有効性は期待できると考える。

また、下記の点等を考慮すると、*BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対して、ENCO 又は BINI の単独投与と比較して ENCO/BINI 投与でより高い有効性が期待できると考える。

- *BRAF* 阻害剤に耐性を獲得した悪性黒色腫患者の 70%以上で MAPK 経路の再活性化が認められており (Cancer Discov 2014; 4: 80-93)、*BRAF* 阻害剤と MEK 阻害剤を併用することにより、MAPK 経路の再活性化に基づく耐性獲得を遅延させることが期待できること。
- ENCO 又は BINI の単独投与と比較して、ENCO/BINI 投与により *BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫由来細胞株に対する増殖抑制作用の増強が認められたこと (3.3.1 参照)。

なお、①ENCO と本邦で承認されている *BRAF* 阻害剤である DAB 及び VEM、並びに②BINI と本邦で承認されている MEK 阻害剤である TRA との薬理学的特性の差異については、いずれも見出されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、①*BRAF* V600 変異以外の *BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する ENCO 及び BINI の有効性、②ENCO と DAB 及び VEM、並びに BINI と TRA との薬理学的特性の異同については、現時点では不明な点が残されていると考える。当該情報については、ENCO 及び BINI の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見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判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

4.1 ENCO

動物における ENCO の PK は、マウス、ラット及びサルにおいて検討された。また、ENCO 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、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1.1 吸収

4.1.1.1 単回投与

以下の動物を用いて、血漿中 ENCO 濃度が検討された (表 11)。ENCO を経口投与した際の BA は、マウス、ラット及びサルでそれぞれ 42.6、42 及び 22%であった。

- ENCO 2 mg/kg を単回静脈内投与又は ENCO 10 mg/kg を単回経口投与した雄性マウス。

- ^{14}C 標識 ENCO 5 mg/kg を単回静脈内投与又は ^{14}C 標識 ENCO 50 mg/kg を単回経口投与した雄性ラット。
- ^{14}C 標識 ENCO 3 mg/kg を単回静脈内投与又は ^{14}C 標識 ENCO 20 mg/kg を単回経口投与した雄性サル。

表 11 ENCO の PK パラメータ (各動物種、単回静脈内又は経口投与)

動物種	投与量 (投与経路)	n	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^*$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min/kg)	Vss (L/kg)
マウス	2 mg/kg (静脈内)	3	—	—	7,715 ± 690	0.86±0.03	4.34±0.37	0.10±0.01
	10 mg/kg (経口)	3	14,271 ± 2,346	0.5 (0.5, 0.5)	16,430 ± 2,346	1.42±0.06	—	—
ラット	5 mg/kg (静脈内)	3	43,500 ± 3,900	0.08 (0.08, 0.08)	58,900 ± 2,800	62±26	1.42±0.07	0.31±0.024
	50 mg/kg (経口)	3	36,400 ± 12,900	2 (2, 4)	245,000 ± 95,600	7.6±1.4	—	—
サル	3 mg/kg (静脈内)	2	2,450, 3,560	0.08, 0.08	2,310, 2,530	0.67, 1.4	20, 22	0.899, 1.12
	20 mg/kg (経口)	3	1,010 ± 378	2 (2, 2)	2,930 ± 644	1.4±0.27	—	—

算術平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、*: 中央値 (範囲)、—: 算出せず

4.1.1.2 反復投与

雌雄ラットに ENCO 6、20 及び 60 mg/kg を QD で 3 カ月間経口投与し、血漿中 ENCO 濃度が検討された (表 12)。検討された用量範囲において、 $C_{\max}$ 及び AUC_{24h} は概ね用量に比例して増加した。投与 90 日目における $C_{\max}$ 及び AUC_{24h} は、投与 1 日目と比較して高値を示した。雌における $C_{\max}$ 及び AUC_{24h} は、雄と比較して高値を示した。ENCO の PK に性差が認められた理由について、ENCO は主に代謝により消失すること (4.1.4.1 参照) 等を考慮すると、ラットにおける CYP の発現量の性差 (Drug Metab Rev 1998; 30: 441-98) が影響を及ぼした可能性がある、と申請者は説明している。

表 12 ENCO の PK パラメータ (雌雄ラット、3 カ月間反復経口投与)

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	$C_{\max}$ (ng/mL)		$t_{\max}$ (h)		AUC_{24h} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	6	9,820	16,800	1	1	40,900	96,800
	20	27,500	48,300	1	1	141,000	288,000
	60	57,800	102,000	0.5	1	303,000	879,000
90	6	10,400	18,600	1	1	45,200	114,000
	20	42,100	54,500	1	0.5	178,000	414,000
	60	100,000	150,000	1	1	614,000	1,110,000

PK パラメータは各測定時点の血漿中 ENCO 濃度の平均値 (n=2) に基づき算出

雌雄サルに ENCO 20 及び 60 mg/kg を QD で 3 カ月間経口投与し、血漿中 ENCO 濃度が検討された (表 13)。 $C_{\max}$ 及び AUC_{24h} のばらつきの大きさを考慮すると、ENCO の PK に明確な性差は認められず、反復投与による $C_{\max}$ 及び AUC_{24h} への明確な影響は認められないと考える、と申請者は説明している。

表 13 ENCO の PK パラメータ (雌雄サル、3 カ月間反復経口投与)

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)		t _{max} * (h)		AUC _{24h} (ng・h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	20	4	3,590 ±4,070	8,270 ±1,410	1.00 (1.00, 1.00)	0.75 (0.500, 1.00)	5,830 ±6,390	11,100 ±3,980
	60	6	10,400 ±5,610	12,700 ±6,600	1.00 (0.500, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)	24,200 ±17,100	43,000 ±31,000
23	20	4	1,740 ±1,840	3,190 ±2,460	1.00 (0.500, 1.00)	0.75 (0.500, 1.00)	2,730 ±2,630	4,940 ±3,390
	60	6	12,100 ±9,130	12,800 ±9,130	1.00 (0.500, 1.00)	1.00 (0.500, 3.00)	23,500 ±17,800	31,400 ±20,800
86	20	4	1,640 ±1,500	2,930 ±4,540	1.00 (0.500, 1.00)	0.500 (0.500, 3.00)	3,120 ±2,450	4,280 ±4,620
	60	6	6,790 ±4,440	7,790 ±7,340	1.00 (1.00, 3.00)	2.00 (1.00, 3.00)	20,300 ±19,200	23,900 ±20,400

算術平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

4.1.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、ENCO の膜透過性が検討された。その結果、¹⁴C 標識 ENCO 4.8 及び 25 µmol/L の P_{app A→B} は、LY335979 (P-gp 阻害剤) 1.0 µmol/L 存在下で、それぞれ 67.4×10^{-5} 及び 76.0×10^{-5} cm/分であった。当該結果に加えて、低膜透過性の ¹⁴C 標識マンニトール 3.9 µmol/L 及び高膜透過性の ³H 標識プロプラノロール 4.5 µmol/L の P_{app A→B} は、それぞれ 4.0×10^{-5} 及び 79.2×10^{-5} cm/分であったことを考慮すると、ENCO の膜透過性は高いと考える、と申請者は説明している。

4.1.2 分布

4.1.2.1 組織分布

雄性有色ラットに ¹⁴C 標識 ENCO 50 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ法により、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 2 時間後までに最高値を示した。胆汁、肝臓及び腎盂における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ 157,000、70,800 及び 57,600 ng Eq./g）は、血液中放射能濃度の最大値（48,500 ng Eq./g）と比較して高値を示した。メラニン含有組織である有色皮膚及びブドウ膜中の放射能の t_{1/2}（それぞれ 3.58 及び 5.61 時間）は、それ以外の組織中の放射能の t_{1/2}（1.36～47.2 時間）と比較して延長する傾向は認められなかった。投与 168 時間後において、肝臓以外の組織では放射能は検出されなかった。以上より、ENCO 及び ENCO の代謝物のメラニン親和性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.1.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と ¹⁴C 標識 ENCO（50～50,000 ng/mL）を 37℃で 3 時間インキュベートし、超遠心法により、ENCO の血漿タンパク結合が検討された。その結果、ENCO の血漿タンパク結合率は、いずれの動物種においても ENCO 濃度によらず概ね一定であり、マウス、ラット、イヌ⁴⁾、サル及びヒトにおける全検討濃度での平均値は、それぞれ 98.6、98.1、82.7、74.6 及び 86.1%であった。

⁴⁾ 50 ng/mL の検体は外れ値（18.8%）を示したため、除外して算出された。

4.1.2.3 血球移行性

ラット、イヌ、サル及びヒトの血液と ^{14}C 標識 ENCO (50~50,000 ng/mL) を 37°C で 30 分間インキュベートし、ENCO の血球移行性が検討された。その結果、放射能の血液/血漿中濃度比は、いずれの動物種においても ENCO 濃度によらず概ね一定であり、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける全検討濃度での平均値は、それぞれ 0.61、0.81、0.76 及び 0.75 であった。以上より、いずれの動物種においても、ENCO は主に血漿に分布すると考える、と申請者は説明している。

4.1.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

申請者は、以下の検討結果等を考慮すると、ENCO は胎盤を通過し、胎児へ移行すると考える旨を説明している。

- 妊娠ラットに ENCO 0.5、5 及び 20 mg/kg を QD で妊娠 6~17 日目まで経口投与し、母動物及び出生児の血漿中 ENCO 濃度が検討された。その結果、ENCO 0.5、5 及び 20 mg/kg を投与した際の、妊娠 17 日目の投与 1 時間後における出生児の血漿中 ENCO 濃度 (平均値) は、それぞれ 27.5、237 及び 583 ng/mL であり、母動物の血漿中 ENCO 濃度の 1.5~1.7% であった。
- 妊娠ウサギに ENCO 5、25 及び 75 mg/kg を QD で妊娠 7~20 日目まで経口投与し、母動物及び出生児の血漿中 ENCO 濃度が検討された。その結果、ENCO 5、25 及び 75 mg/kg を投与した際の、妊娠 20 日目の投与 3 時間後における出生児の血漿中 ENCO 濃度 (平均値) は、それぞれ 73.4、357 及び 1,400 ng/mL であり、母動物の血漿中 ENCO 濃度の 0.40~0.78% であった。

4.1.3 代謝

4.1.3.1 *in vitro*

ラット、サル及びヒトの肝細胞と ^{14}C 標識 ENCO (①2.5 及び②12.5 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 24 時間インキュベートし、ENCO の固有クリアランス及び代謝物が検討された。その結果、未変化体の消失速度から算出した固有クリアランスは、ラット、サル及びヒトでそれぞれ①123、686 及び 54.2 $\mu\text{L/h}/10^{-6}\text{ cells}$ 、並びに②48.2、276 及び 35.4 $\mu\text{L/h}/10^{-6}\text{ cells}$ であった。また、主な代謝物は、ラットで M23.8 及び M32.7 (いずれも *N*-脱アルキル化体)、サルで M23.8、M32.7 及び M42.5A (いずれも *N*-脱アルキル化体) 並びに M36.5 (水酸化体) であった。ヒトでは主に M17.3 (M32.7 のグルクロン酸抱合体) が認められ、M23.8、M32.7、M36.5、M42.5A 並びに M42.5B 及び M46.3 (いずれも水酸化体) も検出された。以上より、ヒトにおける ENCO の主な代謝経路は CYP による水酸化及び *N*-脱アルキル化、並びに *N*-脱アルキル化後のグルクロン酸抱合であると考え、と申請者は説明している。

申請者は、ヒトにおける ENCO の代謝に関与する酵素について、以下のように説明している。

下記の検討結果から、ヒトにおける ENCO の代謝には主に CYP3A4 が関与すると考える。なお、ENCO と CYP3A 誘導剤 (モダフィニル)、CYP3A の基質 (ミダゾラム) 等と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 (818-103 試験) を実施する予定であり、また、ENCO と CYP3A 阻害剤との薬物動態学的相互作用については、「6.2.4.1 ENCO とボサコナゾール又はジルチアゼムとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

- ヒト CYP 分子種 (1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5、4A11、4F2、4F3A、4F3B 及び 4F12) を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームと ^{14}C 標識 ENCO (38 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下で、37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、CYP1A1、

2C19、2D6 及び 3A4 存在下で ENCO の代謝物が検出された。また、ENCO の代謝物の生成速度等から算出された ENCO の代謝における CYP2C19、2D6 及び 3A4 の寄与率は、それぞれ 16.0、0.71 及び 83.3%であった。

- ヒト肝ミクロソームと ^{14}C 標識 ENCO (64 $\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) に対する阻害剤⁵⁾ の存在下又は非存在下で、37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、ENCO の代謝に対する阻害率は、ケトコナゾール及びアザムリン存在下でそれぞれ 71.9 及び 76.3%、その他の阻害剤存在下で 36.5%以下であった。

また、下記の検討結果から、ヒトにおける ENCO のグルクロン酸抱合には UGT1A1、1A3、1A4、1A8、1A9 及び 2B7 が関与すると考える。

- ヒト UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17) を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームと ^{14}C 標識 ENCO (38 $\mu\text{mol/L}$) を UDPGA 存在下で、37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、UGT1A1、1A3、1A4、1A8、1A9 及び 2B7 存在下で ENCO のグルクロン酸抱合体が検出された。

4.1.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未施術又は挿入施術後の雄性ラットに、① ^{14}C 標識 ENCO 5 mg/kg を単回静脈内投与又は② ^{14}C 標識 ENCO 50 mg/kg を単回経口投与し、ENCO の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未施術の雄性ラットから採取された投与 24 時間後までの血漿中には、主に未変化体、M23.8、M32.7 及び M42.5A が認められた (血漿中の総放射能に対する割合は、それぞれ①85、4.6、3.3 及び 1.7%、並びに②85、3.8、2.3 及び 1.9%)。
- 胆管カニューレ未施術の雄性ラットから採取された投与①72 又は②48 時間後までの尿中には、主に M23.8 及び M32.7 が認められ (投与放射能に対する割合は、それぞれ①13.6 及び 5.23%、並びに②6.7 及び 2.4%)、未変化体も検出された (投与放射能に対する割合は、①0.2 及び②0.05%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの尿中には、主に M23.8 及び M32.7 が認められ (投与放射能に対する割合は、それぞれ①5.66 及び 6.7%、並びに②3.55 及び 2.21%)、未変化体も検出された (投与放射能に対する割合は、①0.08 及び②0.04%)。
- 胆管カニューレ未施術の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの糞中には、主に未変化体及び M32.7 が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ①9.96 及び 36.1%、並びに②45.7 及び 22.8%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの糞中には、主に未変化体及び M32.7 が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ①5.5 及び 0.92%、並びに②57.8 及び 2.0%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 24 時間後までの胆汁中には、主に M32.7 及び M23.8 が認められ (投与放射能に対する割合は、それぞれ①20.6 及び 6.18%、並びに②11.1 及び 3.86%)、未変化体も検出された (投与放射能に対する割合は、①1.33 及び②0.87%)。

⁵⁾ CYP1A2、2C8、2C9 及び 2D6 の阻害剤としてそれぞれフラフィリン、モンテルカスト、スルファフェナゾール及びキニジン、CYP2B6 及び 2C19 の阻害剤としてチクロピジン、CYP3A の阻害剤としてケトコナゾール及びアザムリンが用いられた。

雄性サルに、①¹⁴C 標識 ENCO 3 mg/kg を単回静脈内投与又は②¹⁴C 標識 ENCO 20 mg/kg を単回経口投与し、ENCO の血漿、尿及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 投与 24 時間後までの血漿中には、主に未変化体、M22.5A⁶⁾、M23.8、M32.7 及び M42.5A が認められた（血漿中の総放射能に対する割合は、それぞれ①40、23、7.8、7.7 及び 2.4%、並びに②10、42、12、6.1 及び 4.9%）。
- 投与 48 時間後までの尿中には、主に M23.8、M32.7 及び M28.3（水酸化及び N-脱アルキル化を受けた代謝物）が認められた（投与放射能に対する割合は、それぞれ①3.98、2.96 及び 1.5%、並びに②4.74、1.86 及び 2.84%）。
- 投与①48 又は②72 時間後までの糞中には、主に M36.5、M32.7 及び M30.6（M36.5 の酸化体）が認められた（投与放射能に対する割合は、それぞれ①16.3、10.3 及び 8.17%、並びに②14.5、8.69 及び 4.0%）。

4.1.4 排泄

4.1.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果から、ENCO は主に代謝により消失すると考える旨を説明している。

- 雄性ラットに、①¹⁴C 標識 ENCO 5 mg/kg を単回静脈内投与又は②¹⁴C 標識 ENCO 50 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 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割合）は、それぞれ①24.3 及び 74.1%、並びに②12.2 及び 85.1%であり、尿及び糞中の未変化体の排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ①0.20 及び 9.96%、並びに②0.05 及び 45.7%であった。
- 雄性サルに、①¹⁴C 標識 ENCO 3 mg/kg を単回静脈内投与又は②¹⁴C 標識 ENCO 20 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 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割合）は、それぞれ①14.4 及び 68.2%、並びに②17.4 及び 59.7%であり、尿及び糞中の未変化体の排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ①0.08 及び 2.43%、並びに②0.16 及び 6.03%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに、①¹⁴C 標識 ENCO 5 mg/kg を単回静脈内投与又は②¹⁴C 標識 ENCO 50 mg/kg を単回経口投与した際の投与 48 時間後までの放射能の胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は、①41.5 及び②28.2%であり、胆汁中の未変化体の排泄率（投与放射能に対する割合）は、①1.33 及び②0.87%であった。

また、申請者は、雄性ラットに、¹⁴C 標識 ENCO 5 mg/kg を単回静脈内投与又は ¹⁴C 標識 ENCO 50 mg/kg を単回経口投与した際に、血漿中 ENCO 濃度は腸肝循環を示唆する多峰性の推移を示していないこと等から、ENCO の PK における腸肝循環の寄与は小さいと考える旨を説明している。

4.1.4.2 乳汁中排泄

ENCO の乳汁中排泄については検討されていない。しかしながら、申請者は、脂溶性が高い化合物は乳汁中へ移行しやすいこと（小児内科 1993; 25: 52-7）から、ENCO の物理化学的性質（1-オクタノール/水（pH7.8～7.9）分配係数 1.8）を考慮すると、ENCO は乳汁中に移行する可能性がある旨を説明している。

⁶⁾ 生成には、N-脱アルキル化、水酸化、加水分解及び酸化的脱アミノ化が複合的に関与。

4.1.5 薬物動態学的相互作用

4.1.5.1 酵素阻害

申請者は、ENCO による代謝酵素の阻害を介した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。

下記の検討結果及び日本人患者に対して ENCO を申請用法・用量で投与した際の第 1 日目における $C_{\max}$ (17.9 $\mu\text{mol/L}$ 、6.2.11.1 参照) を考慮すると、臨床使用時において、ENCO による CYP2A6 及び 2E1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、ENCO による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の基質⁷⁾ を ENCO (0.5~100 $\mu\text{mol/L}$) 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する ENCO の阻害作用が検討された。その結果、ENCO は①CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 2D6 の基質、②CYP2C8 の基質、③CYP3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は、それぞれ①22、1、5、50 及び 25 $\mu\text{mol/L}$ 、②30 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ 、並びに③8 及び 15 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、ENCO は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと ENCO (1~50 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2C9、2D6 及び 3A) の基質⁸⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する ENCO の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、ENCO は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的な阻害作用を示し、 K_i 値及び k_{inact} 値は、それぞれ 20.5 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.0527 min^{-1} であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、ENCO は明確な阻害作用を示さなかった。

また、下記の検討結果及び日本人患者に対して ENCO を申請用法・用量で投与した際の第 1 日目における $C_{\max}$ (17.9 $\mu\text{mol/L}$ 、6.2.11.1 参照) を考慮すると、臨床使用時において、ENCO による UGT1A1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト肝ミクロソームと①UGT1A1 の基質⁹⁾ 及び BINI (②1、③5 及び④25 $\mu\text{mol/L}$) を ENCO (0.5~100 $\mu\text{mol/L}$) 及び UDPGA 存在下でインキュベートし、UGT1A1 の基質及び BINI の代謝に対する ENCO の阻害作用が検討された。その結果、ENCO は UGT1A1 の基質及び BINI の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は、それぞれ①7、②1、③4 及び④4 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト UGT1A1 を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームと①UGT1A1 の基質⁹⁾ 及び BINI (②1、③5 及び④25 $\mu\text{mol/L}$) を ENCO (0.5~100 $\mu\text{mol/L}$) 及び UDPGA 存在下でインキュベートし、UGT1A1 の基質及び BINI の代謝に対する ENCO の阻害作用が検討された。その結果、ENCO は UGT1A1 の基質及び BINI の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値は、それぞれ①4、②3.5、③3.5 及び④3.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。

⁷⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質としてそれぞれフェナセチン、クマリン、ブプロピオン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、ブフラロール及びクロルゾキサゾン、CYP2C8 の基質としてパクリタキセル及びアミオダロン、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

⁸⁾ CYP1A2、2C9、2D6 及び 3A の基質として、それぞれフェナセチン、ジクロフェナク、ブフラロール及びミダゾラムが用いられた。

⁹⁾ UGT1A1 の基質としてエストラジオールが用いられた。

4.1.5.2 酵素誘導

申請者は、ENCO による代謝酵素の誘導を介した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。

下記の検討結果及び日本人患者に対して ENCO を申請用法・用量で投与した際の第 1 日目における $C_{\max}$ (17.9 $\mu\text{mol/L}$ 、6.2.11.1 参照) を考慮すると、臨床使用時において、ENCO による CYP1A2、2B6、2C9 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト初代培養肝細胞を ENCO (1~100 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で 48 時間インキュベートし、CYP 分子種 (①1A2、②2B6、③2C9 及び④3A4) の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、ENCO は上記①~④の mRNA 発現及び酵素活性に対して誘導作用を示し、検討された濃度範囲における mRNA 発現量及び酵素活性は、溶媒 (0.1%DMSO) 群に対して、それぞれ最大①39.2 及び 3.76 倍、②9.44 及び 2.26 倍、③5.41 及び 2.61 倍、並びに④167 及び 4.97 倍増加した。
- ヒト初代培養肝細胞を ENCO (0.5~100 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で 48 時間インキュベートし、CYP3A4 の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、ENCO は CYP3A4 の mRNA 発現及び CYP3A4 の酵素活性に対して誘導作用を示し、検討された濃度範囲における mRNA 発現量及び酵素活性は、溶媒 (0.1%DMSO) 群に対して、それぞれ最大 167 及び 3.64 倍増加した。また、ENCO による CYP3A4 の mRNA 発現に対する誘導作用について、 EC_{50} 値及び $E_{\max}$ はそれぞれ 10.2 $\mu\text{mol/L}$ 及び 169 倍であった。

4.1.5.3 トランスポーター

申請者は、ENCO によるトランスポーターを介した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。

下記の検討結果等から、ENCO は、BCRP、MRP2、OCT1、並びに OATP1B1、1B3 及び 2B1 の基質ではなく、P-gp の基質であることが示された。しかしながら、ヒトにおける ENCO の吸収率は 86%以上であることが示唆され (6.2.1.2 参照)、ENCO の消化管吸収における P-gp の寄与は小さいと考えることから、臨床使用時において ENCO と P-gp 阻害剤を併用投与した際に、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- Caco-2 細胞株を用いて、 ^{14}C 標識 ENCO (4.8 $\mu\text{mol/L}$) の P-gp、BCRP 又は MRP2 を介した輸送が検討された。その結果、efflux ratio は、P-gp、BCRP 及び MRP2 阻害剤非存在下で 39.0、P-gp 阻害剤 (LY335979 1 $\mu\text{mol/L}$)、BCRP 阻害剤 (Ko143 1 $\mu\text{mol/L}$) 及び MRP2 阻害剤 (MK571 10 $\mu\text{mol/L}$) 存在下でそれぞれ 1.67、18.9 及び 16.7 であった。
- ヒト肝細胞を用いて、ENCO (28 $\mu\text{mol/L}$) の OCT1 又は OATP1B1、1B3 若しくは 2B1 を介した輸送が検討された。その結果、ENCO の細胞内への取込みに対して、OCT1 又は OATP1B1、1B3 若しくは 2B1 阻害剤¹⁰⁾ は明確な阻害作用を示さなかった。

また、下記の検討結果及び日本人患者に対して ENCO を申請用法・用量で投与した際の第 1 日目における $C_{\max}$ (17.9 $\mu\text{mol/L}$ 、6.2.11.1 参照) を考慮すると、臨床使用時において、ENCO による P-gp 及び MRP2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、ENCO による BCRP、

¹⁰⁾ OCT1 阻害剤としてデシニウム 22、OATP1B1 及び 1B3 阻害剤としてリファマイシン SV、OATP1B1 及び 2B1 阻害剤としてアトルバスタチン、OATP1B1、1B3 及び 2B1 阻害剤として MK-571 (いずれも 10 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

OATP1B1 及び 1B3、OCT1 及び 2、並びに OAT1 及び 3 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト P-gp を発現させたヒト乳癌由来 MDA435T0.3 細胞株、ヒト BCRP を発現させたヒト卵巣癌由来 IGROV1 細胞株及びヒト MRP2 を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、P-gp、BCRP 及び MRP2 を介した各トランスポーターの基質¹¹⁾ の輸送に対する ENCO (0.1~50 µmol/L¹²⁾) の阻害作用が検討された。その結果、ENCO は BCRP の基質の輸送を阻害し、IC₅₀ 値は 10~25 µmol/L と推定された。一方、ENCO は P-gp 及び MRP2 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1 若しくは 1B3 又は OCT1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 及び 1B3 並びに OCT1 を介した各トランスポーターの基質¹³⁾ の輸送に対する ENCO (1~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、ENCO は OATP1B1 及び 1B3 並びに OCT1 の基質の輸送を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 5.35、6.16 及び 12.7 µmol/L であった。
- ヒト OAT1 若しくは 3 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OAT1 及び 3 並びに OCT2 を介した各トランスポーターの基質¹⁴⁾ の輸送に対する ENCO (1~50 µmol/L¹⁵⁾) の阻害作用が検討された。その結果、ENCO は OAT1 及び 3 並びに OCT2 の基質の輸送を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 4.20、0.92 及び 2.05 µmol/L であった。

4.2 BINI

動物における BINI の PK は、マウス、ラット及びサルにおいて検討された。また、BINI 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、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.2.1 吸収

4.2.1.1 単回投与

以下の動物を用いて、血漿中 BINI 濃度が検討された (表 14)。BINI を経口投与した際の BA は、マウス、ラット及びサルでそれぞれ 29~54、47.1 及び 48.2% であった。

- BINI 1 mg/kg を単回静脈内投与又は BINI 3、10、30、100 及び 300 mg/kg を単回経口投与した雌性マウス。
- ¹⁴C 標識 BINI 1 mg/kg を単回静脈内投与又は ¹⁴C 標識 BINI 4 mg/kg を単回経口投与した雄性ラット。
- ¹⁴C 標識 BINI 1 mg/kg を単回静脈内投与又は ¹⁴C 標識 BINI 3 mg/kg を単回経口投与した雄性サル。
- BINI 1、3 及び 10 mg/kg を単回経口投与した雄性サル。

¹¹⁾ P-gp、BCRP 及び MRP2 の基質として、それぞれ Rhodamine 123 (0.1 µmol/L)、Bodipy FL prazosin (0.05 µmol/L) 及び ¹⁴C 標識バルサルタン (10 µmol/L) が用いられた。

¹²⁾ MRP2 については、5 及び 50 µmol/L で検討された。

¹³⁾ OATP1B1 及び 1B3 の基質として ³H 標識エストラジオール-17β-グルクロニド (1.4 µmol/L)、OCT1 の基質として ³H 標識 1-methyl-4-phenylpyridinium iodide (8.8 nmol/L) が用いられた。

¹⁴⁾ OAT1 及び 3 並びに OCT2 の基質として、それぞれ ³H 標識 p-アミノ馬尿酸 (0.29 µmol/L)、³H 標識エストロン-3-硫酸 (0.028 µmol/L) 及び ¹⁴C 標識メトホルミン (6.6 µmol/L) が用いられた。

¹⁵⁾ OAT1 については、1~25 µmol/L で検討された。

雌性マウスで検討された用量範囲において、BINI を経口投与した際の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は用量比を下回って増加した。当該結果が得られた理由について、BINI は難溶性であることから、高用量では消化管内で十分に溶解せず、吸収が制限されたことに起因すると考える、と申請者は説明している。

雄性サルで検討された用量範囲において、BINI を経口投与した際の $C_{\max}$ 及び AUC_{last} は概ね用量に比例して増加した。

表 14 BINI の PK パラメータ（各動物種、単回静脈内又は経口投与）

動物種	投与量 (投与経路)	n	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{*2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min/kg)	Vss (L/kg)
マウス*1	1 mg/kg (静脈内)	3	—	—	2,916	4.8	5.72	0.29
	3 mg/kg (経口)	3	606	0.25	3,727	—	—	—
	10 mg/kg (経口)	3	1,887	1	13,672	—	—	—
	30 mg/kg (経口)	3	6,800	2	47,256	—	—	—
	100 mg/kg (経口)	3	20,967	2	122,653*3	—	—	—
	300 mg/kg (経口)	3	28,967	8	252,376*3	—	—	—
ラット	1 mg/kg (静脈内)	3	6,990±1,350	0.08 (0.08, 0.08)	5,920±1,140	6.6±0.94	2.88±0.57	0.618±0.327
	4 mg/kg (経口)	3	2,690±1,580	0.25 (0.25, 0.5)	11,100±4,640	4.7±0.25	—	—
サル	1 mg/kg (静脈内)	2	4,660、5,820	0.083、 0.083	3,310、3,360	13.5、6.87	5.0、5.0	1.24、0.88
	3 mg/kg (経口)	3	846±221	0.5 (0.5, 1)	4,820±581	9.04±1.69	—	—
サル	1 mg/kg (経口)	3	49±12	2 (0.5, 6)	564±30*3	8.48±0.72	—	—
	3 mg/kg (経口)	3	330±239	2 (1, 4)	2,500±701*3	7.70±0.95	—	—
	10 mg/kg (経口)	3	898±483	2 (0.5, 4)	7,870±1,390*3	7.93±0.27	—	—

算術平均値±標準偏差（n=2 の場合は個別値）、*1：PK パラメータは各測定時点の血漿中 BINI 濃度の平均値（n=3）に基づき算出、*2：中央値（範囲）、*3： AUC_{last} 、—：算出せず

4.2.1.2 反復投与

雄性サルに BINI 1、3 及び 10 mg/kg を QD で 5 日間反復経口投与し、血漿中 BINI 濃度が検討された（表 15）。BINI の $C_{\max}$ 及び AUC_{12h} は、投与 1 日目と比較して投与 5 日目に低下する傾向が認められた。当該結果が得られた理由について、BINI は CYP3A を誘導すること（4.2.5.2 参照）及びサルにおいて CYP3A4 の誘導作用を有する薬剤は UGT1A1 を含む複数の UGT 分子種に対する誘導作用を有すること（Drug Metab Pharmacokinet 2008; 23: 45-53）を考慮すると、反復投与により、BINI の代謝酵素である UGT1A1（4.2.3.1 参照）が誘導されたことに起因すると考える、と申請者は説明している。

表 15 BINI の PK パラメータ (雄性サル、5 日間反復経口投与)

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{12h} (ng·h/mL)
1	1	3	72±23	2.00±1.73	417±29
	3	3	297±76	1.50±0.87	1,280±350
	10	3	877±410	1.00±0.866	4,380±1,690
5	1	3	70±25	2.00±1.73	490±96
	3	3	227±89	0.67±0.289	1,180±514
	10	2	398、834	0.50、0.50	1,920、3,460

算術平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)

4.2.1.3 *in vitro* における膜透過性

Caco-2 細胞株を用いて、BINI の膜透過性が検討された。その結果、¹⁴C 標識 BINI 12 μmol/L の P_{app A→B} は、GF120918 (P-gp 及び BCRP 阻害剤) 2.0 μmol/L 存在下で 63.2×10^{-5} cm/分であった。当該結果に加えて、低膜透過性の ¹⁴C 標識マンニトール 3.9 μmol/L 及び高膜透過性の ³H 標識プロプラノロール 4.5 μmol/L の P_{app A→B} は、それぞれ 4.0×10^{-5} 及び 79.2×10^{-5} cm/分であったことを考慮すると、BINI の膜透過性は中程度又は高いと考える、と申請者は説明している。

4.2.2 分布

4.2.2.1 組織分布

雄性有色ラット及び白色ラットに ¹⁴C 標識 BINI 30 mg/kg を単回経口投与し、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。その結果、有色ラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、血液を含む大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 2 時間後までに最高値を示した。小腸、胆汁、腎髄質、腎皮質、膀胱及び肝臓における組織中放射能濃度の最大値 (それぞれ 209.2、122.6、21.1、18.7、16.4 及び 13.9 μg Eq./g) は、血液中放射能濃度の最大値 (13.6 μg Eq./g) と比較して高値を示した。組織への放射能の分布は有色ラットと白色ラットで類似していた。有色ラットにおける有色皮膚の放射能濃度の最大値 (6.8 μg Eq./g) は、白色皮膚 (3.7 μg Eq./g) と比較して高く、放射能の消失が緩やかであった。一方、ブドウ膜の放射能濃度推移は、有色ラットと白色ラットで類似しており、投与 168 時間後の放射能濃度は定量下限値 (0.336 μg Eq./g) 未満であった。

合成メラニンと ¹⁴C 標識 BINI (0.4~50 μmol/L) を 1 時間インキュベートした際の非結合形 BINI 濃度により、BINI のメラニン親和性が検討された。その結果、BINI は合成メラニンに対して高親和性及び低親和性の 2 つの結合部位を有し、メラニンに対する最大結合数/解離定数は、それぞれ 1.11 及び 0.52 であった。メラニン高親和性の ¹⁴C 標識クロロキンのメラニンに対する最大結合数/解離定数は 53 以上であったことを考慮すると、BINI のメラニン親和性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.2.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と ¹⁴C 標識 BINI (50~10,000 ng/mL) を 37℃で 3 時間インキュベートし、超遠心法により、BINI の血漿タンパク結合が検討された。その結果、BINI の血漿タンパク結合率は、いずれの動物種においても BINI 濃度によらず概ね一定であり、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける全検討濃度での平均値は、それぞれ 96.5、98.5、84.0、96.4 及び 97.2%であった。

HSA (40 g/L)、又は HSA (40 g/L) と AGP (3 g/L) の混合液と BINI (2 μmol/L) を 37℃でそれぞれ 6 時間インキュベートし、BINI の各種タンパクへの結合が検討された。その結果、HSA、及び HSA と

AGP の混合液における BINI の結合率は、それぞれ 90.4 及び 89.4%であった。以上より、ヒト血漿中において、BINI は主に HSA に結合すると考える、と申請者は説明している。

4.2.2.3 血球移行性

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液と ^{14}C 標識 BINI (50~10,000 ng/mL) を 37°C で 30 分間インキュベートし、BINI の血球移行性が検討された。その結果、放射能の血液/血漿中濃度比は、いずれの動物種においても BINI 濃度によらず概ね一定であり、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける全検討濃度での平均値は、それぞれ 0.719、0.652、0.994、0.787 及び 0.718 であった。以上より、いずれの動物種においても、BINI は主に血漿に分布すると考える、と申請者は説明している。

4.2.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

BINI の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。しかしながら、申請者は、低分子化合物及び脂溶性が高い化合物は胎盤を通過しやすいこと（日産婦誌 2006; 58: 77-85）から、BINI の物理化学的性質（分子量 441.23 及び 1-オクタノール/0.01 mol/L 塩酸 (pH2.0) 分配係数 1.239）を考慮すると、BINI は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある旨を説明している。

4.2.3 代謝

4.2.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、サル及びヒトの肝細胞又は肝ミクロソームと BINI (5 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C でインキュベート¹⁶⁾ し、BINI の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種においても、肝細胞では M3 (N-脱メチル化体) 及びグルクロン酸抱合体が、肝ミクロソームでは M3 がそれぞれ検出された。

ヒトの肝細胞又は肝ミクロソームと ^{14}C 標識 BINI (45.9 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C でインキュベート¹⁷⁾ し、BINI の代謝物が検討された。その結果、肝細胞を用いた検討において、主な代謝物は、M10.2 及び M10.9 (いずれもグルクロン酸抱合体) であり、未変化体の消失に対する M10.2 及び M10.9 の合計割合並びに M3 の割合はそれぞれ 45.1 及び 2.4%であった。また、肝ミクロソームを用いた検討において、主な代謝物は M10.9 であった。以上より、ヒトにおける BINI の主な代謝経路はグルクロン酸抱合であると考え、と申請者は説明している。

申請者は、ヒトにおける BINI の代謝に関与する酵素について、以下のように説明している。

下記の検討結果から、ヒトにおける BINI の代謝に関与する主な CYP 分子種は、CYP1A2 及び 2C19 であると考え。なお、ヒト肝細胞を用いた検討において認められた主な代謝物はグルクロン酸抱合体であったことから、BINI の代謝における CYP1A2 及び 2C19 の寄与は小さく、CYP1A2 及び 2C19 を介した薬物動態学的相互作用により BINI の PK が影響を受ける可能性は低いと考える。

- ヒト CYP 分子種 (1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5、4A11、4F2、4F3A、4F3B 及び 4F12) を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームと ^{14}C 標識 BINI (45.9 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下で、37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、CYP1A1、1A2 及び 2C19 存在下で M3 が検出され、CYP1A1 存在下での M3 の生成量は、CYP1A2

¹⁶⁾ 肝細胞の場合は 3 時間、肝ミクロソームの場合は NADPH 存在下で 1 時間インキュベートした。

¹⁷⁾ 肝細胞の場合は 24 時間、肝ミクロソームの場合は NADPH 及び UDPGA 存在下で 30 分間インキュベートした。

及び 2C19 と比較して極めて少なかった。また、M3 の生成速度等から算出された BINI の代謝における CYP1A2 及び 2C19 の寄与率は、いずれも 50%であった。

- ヒト肝ミクロソームと ^{14}C 標識 BINI (10 $\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) に対する阻害剤⁵⁾ の存在下又は非存在下で、37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、BINI の代謝に対する阻害率は、フラフィリン及びチクロピジン存在下でそれぞれ 62.2 及び 41.4%、その他の阻害剤存在下で 8.6%以下であった。

また、下記の検討結果から、ヒトにおける BINI のグルクロン酸抱合には主に UGT1A1 が関与すると考える。なお、X1101 試験 (6.2.2.1 参照) において、BINI 45 mg を BID で経口投与した際に、UGT1A1 の①extensive metabolizer、②intermediate metabolizer 及び③poor metabolizer¹⁸⁾ における BINI の曝露量 (AUC_{inf}) は、それぞれ①2,690、②2,320 及び③3,480 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ であり、BINI の曝露量と UGT1A1 の遺伝子多型との間に明確な関連は認められなかったこと等から、臨床使用時において、UGT1A1 を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- 遺伝子組換えヒト UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 及び 2B17) と ^{14}C 標識 BINI (5 及び 50 $\mu\text{mol/L}$) を UDPGA 存在下で、37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、UGT1A1、1A3、1A4、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4 及び 2B7 存在下で M10.2 及び M10.9 が検出された。M10.2 は UGT2B7 存在下で最も多く検出された。M10.9 は UGT1A1 存在下で最も多く、次いで UGT1A3 及び 1A9 存在下で多く検出された。
- ヒト肝ミクロソームと ^{14}C 標識 BINI (20 $\mu\text{mol/L}$) をアタザナビル (UGT1A1 及び 1A3 阻害剤) 存在下又は非存在下で、UDPGA 存在下において 37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、アタザナビルは、BINI の M10.9 への代謝を 93.7%以上阻害した一方、M10.2 への代謝には明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝細胞を用いた検討で最も多く認められた M10.9 の生成に主に関与する UGT 分子種 (1A1、1A3 及び 1A9) を発現させた昆虫細胞から調製したミクロソームと、BINI (10~1,000 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁹⁾) を UDPGA 存在下において 37°C で 30 分間インキュベートし、M10.9 の生成速度等から、BINI の代謝における各 UGT 分子種の寄与率が推定された。その結果、BINI の代謝における UGT1A1、1A3 及び 1A9 の寄与率は、それぞれ 90、3.0 及び 7.0%と推定された。

4.2.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未手術又は挿入手術後の雄性ラットに① ^{14}C 標識 BINI 1 mg/kg を単回静脈内投与又は② ^{14}C 標識 BINI 4 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び M4 (アミド体) が認められた (血漿中の総放射能に対する割合は、それぞれ①83.4 及び 4.52%、並びに②75.4 及び 8.52%)。

¹⁸⁾ UGT1A1*28及びUGT1A1*6をいずれも有さない場合をextensive metabolizer、UGT1A1*28又はUGT1A1*6をヘテロ接合体として有する場合をintermediate metabolizer、UGT1A1*28若しくはUGT1A1*6をホモ接合体として有する、又はUGT1A1*28及びUGT1A1*6を複合ヘテロ接合体として有する場合をpoor metabolizerと定義した。

¹⁹⁾ UGT1A1 については 10~500 $\mu\text{mol/L}$ 、UGT1A9 については 50~750 $\mu\text{mol/L}$ で検討された。

- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットから採取された投与 48 時間後までの尿中には、主に未変化体及び M10.9 が認められた（投与放射能に対する割合は、それぞれ①15.0 及び 21.7%、並びに②5.02 及び 13.4%）。
- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットから採取された投与①72 又は②48 時間後までの糞中には、主に未変化体及び M4（アミド体）が認められた（投与放射能に対する割合は、それぞれ①15.6 及び 18.8%、並びに②21.8 及び 34.2%）。
- 胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットから採取された投与 24 時間後までの胆汁中には、主に M10.9 が認められ（投与放射能に対する割合は、①45.0 及び②35.3%）、未変化体も検出された（投与放射能に対する割合は、①1.8 及び②1.0%）。

雄性サルに①¹⁴C 標識 BINI 1 mg/kg を単回静脈内投与又は②¹⁴C 標識 BINI 3 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 投与①24 又は②48 時間後までの血漿中には、主に未変化体及び M10.2 が認められた（血漿中の総放射能に対する割合は、それぞれ①47.2 及び 42.1%、並びに②49.7 及び 20.5%）。
- 投与 72 時間後までの尿中には、主に未変化体及び M10.2 が認められた（投与放射能に対する割合は、それぞれ①2.04 及び 8.75%、並びに②5.33 及び 12.7%）。
- 投与①72 又は②96 時間後までの糞中には、主に M4 が認められ（投与放射能に対する割合は、①10.6 及び②22.5%）、未変化体も検出された（投与放射能に対する割合は、①8.72 及び②16.0%）。

4.2.4 排泄

4.2.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果から、BINI は主に代謝により消失すると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットに、①¹⁴C 標識 BINI 1 mg/kg を単回静脈内投与又は②¹⁴C 標識 BINI 4 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 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割合）は、それぞれ①45.6 及び 44.7%、並びに②23.1 及び 69.4%であり、尿及び糞中の未変化体の排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ①15.0 及び 15.6%、並びに②5.02 及び 21.8%であった。
- 雄性サルに、①¹⁴C 標識 BINI 1 mg/kg を単回静脈内投与又は②¹⁴C 標識 BINI 3 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 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割合）は、それぞれ①40.3 及び 39.4%、並びに②42.6 及び 50.5%であり、尿及び糞中の未変化体の排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ①2.04 及び 8.72%、並びに②5.33 及び 16.0%であった。
- 胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットに、①¹⁴C 標識 BINI 1 mg/kg を単回静脈内投与又は②¹⁴C 標識 BINI 4 mg/kg を単回経口投与した際の投与 48 時間後までの放射能の胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は、①49.9 及び②39.4%であり、胆汁中の未変化体の排泄率は、①1.8 及び②1.0%であった。

また、申請者は、雄性ラットに、¹⁴C 標識 BINI 1 mg/kg を単回静脈内投与又は ¹⁴C 標識 BINI 4 mg/kg を単回経口投与した際に、血漿中 BINI 濃度は腸肝循環を示唆する多峰性の推移を示していないこと等から、BINI の PK における腸肝循環の寄与は小さいと考える旨を説明している。

4.2.4.2 乳汁中排泄

BINI の乳汁中排泄については検討されていない。しかしながら、申請者は、脂溶性が高い化合物は乳汁中へ移行しやすいこと（小児内科 1993; 25: 52-7）から、BINI の物理化学的性質（1-オクタノール/0.01 mol/L 塩酸（pH2.0）分配係数 1.239）を考慮すると、BINI は乳汁中へ移行する可能性がある旨を説明している。

4.2.5 薬物動態学的相互作用

4.2.5.1 酵素阻害

申請者は、BINI による代謝酵素の阻害を介した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。

下記の検討結果及び日本人患者に対して BINI を申請用法・用量で投与した際の定常状態における BINI の $C_{\max}$ （1.82 $\mu\text{mol/L}$ 、6.2.2.1 参照）を考慮すると、臨床使用時において、BINI による CYP1A2 及び 2C9 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、BINI による CYP2B6 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト肝ミクロソームと CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）の基質²⁰⁾ を BINI（0.5～100 $\mu\text{mol/L}$ ）及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する BINI の阻害作用が検討された。その結果、BINI は、CYP1A2、2B6 及び 2C9 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 50、6 及び 52 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、BINI は明確な阻害作用を示さなかった。

また、下記の検討結果、日本人患者に対して BINI を申請用法・用量で投与した際の定常状態における BINI の $C_{\max}$ （1.82 $\mu\text{mol/L}$ 、6.2.2.1 参照）等を考慮すると、臨床使用時において、BINI による UGT1A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト肝ミクロソームと UGT1A の基質²¹⁾ を BINI（0.05～25 $\mu\text{mol/L}$ ）及び UDPGA 存在下でインキュベートし、UGT1A の基質の代謝に対する BINI の阻害作用が検討された。その結果、BINI 25 $\mu\text{mol/L}$ における阻害率は 20.3%であった。

4.2.5.2 酵素誘導

申請者は、BINI による代謝酵素の誘導を介した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。

下記の検討結果、日本人患者に対して BINI を申請用法・用量で投与した際の定常状態における BINI の $C_{\max}$ （1.82 $\mu\text{mol/L}$ 、6.2.2.1 参照）等を考慮すると、臨床使用時において、BINI による CYP1A2、2B6 及び 2C9 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、BINI による CYP3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト初代培養肝細胞を BINI（0.1～20 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で 48 時間インキュベートし、CYP 分子種（1A2、2B6、2C9 及び 3A）の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、BINI は CYP3A4 の

²⁰⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質として、それぞれフェナセチン、クマリン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、ブフラロール及びクロルゾキサゾンが用いられた。また、CYP3A の基質として、テストステロン及びミダゾラムが用いられた。

²¹⁾ UGT1A の基質として、イリノテカン塩酸塩の活性代謝物（SN-38）が用いられた。

mRNA 発現及び CYP3A の酵素活性に対して誘導作用を示し、検討された濃度範囲における mRNA 発現量及び酵素活性は、溶媒 (0.1%DMSO) 群に対して、それぞれ最大 37.2 及び 4.08 倍増加した。また、BINI (20 $\mu\text{mol/L}$) は CYP1A2、2B6 及び 2C9 の mRNA 発現に対して、陽性対照²²⁾ のそれぞれ 4.75~6.38、2.70~17.2 及び 47.9~72.7%の誘導作用を示した一方、酵素活性に対しては明確な誘導作用を示さなかった。

- ヒト初代培養肝細胞を BINI (0.01~30 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で 48 時間インキュベートし、BINI による CYP3A4 の mRNA 発現に対する誘導作用が検討された。その結果、EC₅₀ 値及び E_{max} はそれぞれ 3.56~15.4 $\mu\text{mol/L}$ 及び 7.39~11.9 倍であった。

4.2.5.3 トランスポーター

申請者は、BINI によるトランスポーターを介した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。

下記の検討結果等から、BINI は、OCT1、並びに OATP1B1、1B3 及び 2B1 の基質ではなく、P-gp 及び BCRP の基質であることが示された。

- Caco-2 細胞株を用いて、¹⁴C 標識 BINI (12 $\mu\text{mol/L}$) の P-gp 又は BCRP を介した輸送が検討された。その結果、BINI の efflux ratio は、P-gp 及び BCRP 阻害剤非存在下並びに LY335979 (1 $\mu\text{mol/L}$ 、P-gp 阻害剤)、Ko143 (1 $\mu\text{mol/L}$ 、BCRP 阻害剤) 及び GF120918 (2 $\mu\text{mol/L}$ 、P-gp 及び BCRP 阻害剤) 存在下で、それぞれ 11.5 並びに 2.37、8.39 及び 1.23 であった。
- Caco-2 細胞株を用いて、BINI (1、10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$) の P-gp を介した輸送が検討された。その結果、BINI 1、10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ を処置した場合の efflux ratio は、P-gp 阻害剤非存在下でそれぞれ 6.3、5.8 及び 2.1 であり、BINI の濃度の増加に伴って低下した。また、BINI 10 $\mu\text{mol/L}$ 及びベラパミル (100 $\mu\text{mol/L}$ 、P-gp 阻害剤) を処置した場合の efflux ratio は 1.7 であった。
- ヒト肝細胞を用いて、¹⁴C 標識 BINI (8.7 $\mu\text{mol/L}$) の OCT1 又は OATP1B1、1B3 若しくは 2B1 を介した輸送が検討された。その結果、¹⁴C 標識 BINI の細胞内への取込みに対して、OCT1 又は OATP1B1、1B3 若しくは 2B1 阻害剤¹⁰⁾ は明確な阻害作用を示さなかった。

また、下記の検討結果、日本人患者に対して BINI を申請用法・用量で投与した際の定常状態における BINI の C_{max} (1.82 $\mu\text{mol/L}$ 、6.2.2.1 参照) 等を考慮すると、臨床使用時において、BINI による P-gp、BCRP、OATP1B1 及び 1B3、OCT1 及び 2、OAT1 及び 3、BSEP 並びに MATE1 及び 2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株、ヒト BCRP を発現させた IGROV1 細胞株又はヒト OCT1 若しくはヒト MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、①P-gp、②BCRP、③OCT1 及び④MATE2-K を介した各トランスポーターの基質²³⁾ の輸送に対する BINI (①0.1~100、②0.1~50、③1~100 及び④1.57~50 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、BINI は P-gp、BCRP、OCT1 及び MATE2-K を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

²²⁾ CYP1A2、2B6 及び 2C9 の陽性対照として、それぞれオメプラゾール (50 $\mu\text{mol/L}$)、フェノバルビタール (1,000 $\mu\text{mol/L}$) 及びリファンピシン (10 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

²³⁾ P-gp、BCRP、OCT1 及び MATE2-K の基質として、それぞれジゴキシン (10 $\mu\text{mol/L}$)、bodipy FL prazosin (0.05 $\mu\text{mol/L}$)、³H 標識 methyl-4-phenylpyridinium (8.8 nmol/L) 及び ¹⁴C 標識メトホルミン (14.8 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

- ヒト OATP1B1 若しくは 1B3、ヒト OCT2 又はヒト OAT1 若しくは 3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、①OATP1B1 及び 1B3、②OCT2、③OAT1 並びに④OAT3 を介した各トランスポーターの基質²⁴⁾の輸送に対する BINI (①5~200、②1~100、③1~50 及び④0.1~50 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、BINI は、OATP1B1 及び 1B3、OCT2 並びに OAT1 及び 3 を介した輸送を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 23.6、29、18.1、27 及び 1.87 $\mu\text{mol/L}$ であった。
- ヒト BSEP を発現させた昆虫細胞から調製した膜小胞を用いて、BSEP を介したタウロコール酸の輸送に対する BINI の阻害作用が検討された。その結果、BINI は BSEP を介したタウロコール酸の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト MATE1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、MATE1 を介した ^{14}C 標識したメトホルミンの輸送に対する BINI の阻害作用が検討された。その結果、BINI は MATE1 を介した輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、ENCO 及び BINI の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 ENCO の薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果、ENCO の臨床使用時に、以下の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が認められることが示唆された。

- CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A、UGT1A1、BCRP、OAT1 及び 3、OATP1B1 及び 1B3、並びに OCT1 及び 2 を阻害すること (4.1.5.1 及び 4.1.5.3 参照)。
- CYP1A2、2B6、2C9 及び 3A を誘導すること (4.1.5.2 参照)。

申請者は、ENCO と上記の代謝酵素及びトランスポーターと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。

- 国際共同第Ⅲ相試験 (B2301 試験) のパート 1、海外第Ⅱ相試験 (X2109 試験) 及び海外第Ⅰb/Ⅱ相試験 (X2110 試験) の併合解析等において、CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A、BCRP、OAT1 及び 3、OATP1B1 及び 1B3、並びに OCT1 及び 2 基質との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等から、当該基質との併用投与が ENCO の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。
- CYP2B6 基質が、臨床において ENCO と併用される可能性は低いこと等から、CYP2B6 基質との併用投与が ENCO の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。
- ENCO の併用投与は、UGT1A1 の基質である BINI (4.2.3.1 参照) の PK に明確な影響を及ぼさなかったこと (6.2.2.4 及び 6.2.3.1 参照) 等から、UGT1A1 基質との併用投与が ENCO の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

²⁴⁾ OATP1B1 及び 1B3 の基質として ^3H 標識エストラジオール-17 β -グルクロニド (1.1 $\mu\text{mol/L}$)、OCT2 並びに OAT1 及び 3 の基質として、それぞれ ^{14}C 標識メトホルミン (14.2 $\mu\text{mol/L}$)、 ^3H 標識 cidofovir (1.4 $\mu\text{mol/L}$) 及び ^3H 標識エストロン-3-硫酸 (0.75 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

なお、今後、ENCO と CYP3A 誘導剤（モダフィニル）、CYP3A の基質（ミダゾラム）等と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（818-103 試験）を実施する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A、UGT1A1、BCRP、OAT1 及び 3、OATP1B1 及び 1B3、並びに OCT1 及び 2 を介した ENCO の薬物動態学的相互作用に関する情報は ENCO の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については、818-103 試験等を含め、今後も収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

4.R.2 BINI の薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果、BINI の臨床使用時に、以下の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が認められることが示唆された。

- CYP2B6 を阻害すること（4.2.5.1 参照）。
- P-gp 及び BCRP の基質となること（4.2.5.3 参照）。

申請者は、BINI と上記の代謝酵素及びトランスポーターとの薬物動態学的相互作用について、以下のよう

- CYP2B6 基質が、臨床において BINI と併用される可能性は低いこと等から、CYP2B6 基質との併用投与が BINI の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。
- 国際共同第Ⅲ相試験（A2301 試験）及び海外第Ⅱ相試験（X2201 試験）の併合解析において、P-gp 阻害剤との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等から、P-gp 阻害剤との併用投与が BINI の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。
- 典型的な BCRP 阻害剤を用いた臨床薬物相互作用試験を計画することは現時点で困難であることから、*in vitro* において BINI が BCRP の基質であることが示された旨を、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP2B6、P-gp 及び BCRP を介した BINI の薬物動態学的相互作用に関する情報は BINI の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集するとともに、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判断した。

なお、BINI は CYP3A を誘導することも示唆されており（4.2.5.2 参照）、当該内容については「6.2.4.2 BINI とミダゾラムとの薬物相互作用試験」の項に記載する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 ENCO

ENCO の *in vivo* 試験においては、特記しない限り、溶媒として 0.5 vol% ポリソルベート 80 含有 0.5 w/v% CMC 溶液が用いられた。

5.1.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 16）。ラットを用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、小核試験における初回投与後の急性毒性をもとに概略の致死量が評価された。

概略の致死量は、ラットで 2000 mg/kg 超、カニクイザルで 200 mg/kg 超と判断された。

表 16 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄 ラット (Wistar Han)	経口	0 ^{a)} 、200、1,000、 2,000	急性毒性について小核試験にて評価 毒性変化なし	>2,000	4.2.3.3.2-1
雄 カニクイザル	経口	0 ^{b)} →50 (QD) →100 (QD) →100 (BID)	急性毒性について 3～4 日間隔で単回投与 する用量漸増試験にて評価 ≥100 : 嘔吐	>200	参考 4.2.3.1-1

a) 溶媒のみが投与された、b) 溶媒 (PEG400、ポリオキシエチレンヒマシ油及びオレイン酸を 56 : 29 : 15 の割合で含む混合液) のみが投与された

5.1.2 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（1 及び 3 カ月間）が実施された（表 17）。主な毒性学的標的器官はラットで皮膚及び雄性生殖器、カニクイザルで消化管及び眼であった。

ラット及びカニクイザルを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験の無毒性量又は最小毒性量²⁵⁾（ラット：6 mg/kg/日、カニクイザル：20 mg/kg/日）における ENCO の血漿中曝露量（AUC_{24h}）は、ラットの雄で 45.2 µg·h/mL、雌で 114 µg·h/mL、カニクイザルで 3.7 µg·h/mL であり、臨床曝露量²⁶⁾と比較して、ラットの雄で 3.3 倍、雌で 8.3 倍、カニクイザルで等倍未満であった。

²⁵⁾ ラット 3 カ月間反復投与毒性試験における無毒性量は 6 mg/kg/日未満であったことから、最小毒性量に基づき検討された。

²⁶⁾ X2101 試験において BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者に ENCO 450 mg を QD で 28 日間経口投与した際の、投与 15 日目における AUC_{tau} (13.8 µg·h/mL)（6.2.1.1 参照）。

表 17 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wistar Han)	経口	1 カ月 (QD) + 休薬 1 カ月	0 ^{a)} 、20、100、 400 ^{b)}	死亡・切迫屠殺：400 (雄 1/16 例、雌 11/16 例)、一般状態の悪化 (削瘦、皮膚の冷感、円背位、流涎、自発運動量減少、眼瞼下垂、立毛等)、前胃・腺胃の充血・びらん・潰瘍、副腎皮質のうっ血・肥大・出血・空胞化、リンパ節の萎縮、胸腺のリンパ球数減少、骨髄の細胞数減少、腎臓の尿細管上皮空胞化・壊死、肝臓の空胞化・壊死、脾臓の造血減少・萎縮・空胞化、上皮小体の空胞化 ≥20：体重増加抑制、尾の創傷、四肢足底の皮膚異常 ^{c)} (鱗屑・腫脹・赤色化・扁平上皮過形成・過角化・炎症細胞浸潤等)、精巣の精細管変性・セルトリ細胞空胞化・精子細胞数減少、精巣上体の重量低値・精子数減少・細胞残屑 ≥100：白血球数・好中球数・リンパ球数・好酸球数の高値、血清中 TG の低値、前胃の扁平上皮過形成・過角化 400：摂餌量減少、体重減少、脱水、血清中リン・クレアチニン・総タンパク・グロブリンの低値、血清中 A/G 比の高値、前立腺重量の低値 回復性：あり ^{d)}	<20	4.2.3.2-1
雌雄 ラット (Wistar Han)	経口	3 カ月 (QD) + 休薬 1 カ月	0 ^{a)} 、6、20、 60	≥6：体重増加抑制、四肢・尾の皮膚異常 (痂皮・乾燥・鱗屑・扁平上皮過形成・過角化等)、好酸球数・網状赤血球数の高値、血清中コレステロールの高値、精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少・細胞残屑 ≥20：摂餌量減少、白血球数の高値、血清中尿素窒素・TG・グルコースの高値、精巣上体の重量低値・小型化、精巣の軟化・小型化、前胃の扁平上皮過形成・過角化 60：流涎、好中球数の高値、腔の液状分泌物、精巣の重量低値 回復性：あり	<6	4.2.3.2-2
雌雄 カニクイザル	経口	1 カ月 (QD) + 休薬 1 カ月	0 ^{e)} 、5、20、 100	≥20：血便 ^{f)} 、嘔吐 ^{f)} 100：体重減少、摂餌量減少、軟便、下痢 回復性：あり	20	4.2.3.2-3
雌雄 カニクイザル	経口	3 カ月 (QD) + 休薬 10 週	0 ^{e)} 、20 ^{b)} 、60 ^{b)}	60：体重減少、流涎、嘔吐、網膜黄斑部の水泡様病変・杆状体及び錐状体外層と色素上皮の分離・剥離 回復性：あり	20	4.2.3.2-5

a) 溶媒のみが投与された、b) 雌では投与 8 日以降に死亡又は瀕死例が頻発したことから投与 10 日目以降の投与を中止し、生存例の剖検又は休薬が行われた、c) 400 mg/kg/日群の雌では、休薬期間移行後に認められた、d) 雄性生殖器への影響 (精細管の変性、空胞化等) について、当該試験の中では 1 カ月間休薬後に回復性が認められなかったものの、ENCO をより長期間投与した 3 カ月間反復投与毒性試験では回復性が認められていること及び精祖細胞や精母細胞への細胞傷害性は認められなかったことから、回復性ありと判断された、e) 溶媒 (PEG400、ポリオキシエチレンヒマシ油及びオレイン酸を 56:29:15 で含む混合液) のみが投与された、f) 投与期間中に雌 1 例に 1 回のみ認められ、体重、一般状態等への影響は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された、g) プラセボ () のみが投与された、h) 被験物質には ENCO の が用いられた

5.1.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験として、げっ歯類を用いる小核試験が実施された（表 18）。いずれの試験結果も陰性であり、ENCO が遺伝毒性を有する可能性は低いと判断された。

表 18 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復 帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA97a、 TA102	S9-/+	0 ^{a)} 、156.3、312.5、625、1,250、 2,500、5,000	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞 を用いる染色体 異常試験	初代培養ヒト末 梢血リンパ球	S9- (3 時間)	0 ^{a)} 、75、100、250、400 ^{b)}	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9+ (3 時間)	0 ^{a)} 、50、200、400、550 ^{b)}		
			S9- (20 時間)	0 ^{a)} 、5、40、50、60 ^{b)}		
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用い る小核試験	雄ラット (Wistar Han) 骨髄		0 ^{c)} 、200、1,000、2,000 (経口、QD、2 日間)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) 溶媒 (DMSO) のみが添加された、b) 50%以上の細胞増殖抑制が認められた、c) 溶媒のみが投与された

5.1.4 がん原性試験

ENCO は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.1.5 生殖発生毒性試験

ENCO は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響を検討した試験は実施されていない。

申請者は、ENCO が受胎能に影響を及ぼす可能性について、以下のように説明している。

ラットを用いた反復投与毒性試験において、雄性生殖器への影響（精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少等）が臨床曝露量の 3.3 倍に相当する用量から認められ、当該所見の無毒性量は得られていないこと（5.1.2 参照）を考慮すると、ENCO は雄受胎能に影響を及ぼす可能性があり、添付文書において当該試験成績を情報提供し、ENCO が雄受胎能に影響を及ぼす可能性について注意喚起する。

また、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、それぞれ臨床曝露量の 80 及び 1.7 倍に相当する用量まで ENCO を投与した結果、雌性生殖器への影響は認められなかったこと（5.1.2 参照）、並びに *BRAF* 遺伝子欠損マウスにおいて妊娠初期に胚性致死は生じないこと（Nat Genet 1997; 16: 293-7）を考慮すると、ENCO が雌受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

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（表 19）。ラット及びウサギともに胎児体重の低値、骨格変異（頭頂骨、前頭骨の不完全骨化等）が認められた。

胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット：5 mg/kg/日、ウサギ：25 mg/kg/日）における ENCO の血漿中曝露量 (C_{max} 及び AUC_{24h}) はそれぞれラットで 12.7 µg/mL 及び 90.2 µg·h/mL、ウサギで 83.8 µg/mL 及

び 1,010 µg・h/mL であり、臨床曝露量²⁷⁾と比較してラットで 2.9 及び 6.5 倍、ウサギで 19.4 及び 73 倍であった。

表 19 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌 ラット (Wistar Han)	経口	妊娠 6 日 ～17 日 (QD)	0 ^{a)} 、0.5、5、 20	母動物： 20：体重増加抑制 ^{b)} 胎児： 20：体重低値、骨格変異（頭頂骨・頭頂間骨の不完全骨化、胸椎体の未骨化・不完全骨化・二分骨化等）	母動物（一般毒性）：20 胚・胎児発生：5	4.2.3.5.2-1
	雌 ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日 ～20 日 (QD)	0 ^{a)} 、5、25、 75	母動物： 切迫屠殺：75（4/20 例）、摂餌の廃絶、粘液便、水様便、眼瞼下垂、消瘦、盲腸・結腸・直腸内水様物、肺の黒色点、縦隔リンパ節の腫大・黒色化、胆嚢壁の肥厚、肝臓の白色点、腔内の黒色物 75：摂餌量の減少、体重増加抑制、糞量減少、糞の小型化 胎児： ≥5：舌骨の不完全骨化 ^{c)} ≥25：胸椎体のダンベル状骨化 ^{c)} 75：体重低値、前頭骨・恥骨・第 13 肋骨の不完全骨化、仙椎前椎骨の過剰、内臓異常 ^{d)} （大動脈弓・上行大動脈の拡張、心室中隔欠損、球状心、脾臓欠損、肺葉の小型化）	母動物（一般毒性）：25 胚・胎児発生：25	4.2.3.5.2-3

a) 溶媒のみが投与された、b) 投与初期に認められた一過性の体重抑制で、妊娠 21 日目には対照群の体重と比較して 2%程度の低値であったことから、毒性学的意義は低いと判断された、c) 発現率は試験実施施設の背景値（舌骨の不全骨化：██████%、ダンベル状骨化：██████%）の範囲内であったことから、毒性学的意義は低いと判断された、d) 各所見の発現率は試験実施施設の背景値をわずかに上回ったものの、75 mg/kg/日群の奇形を有する胎児の割合及び奇形を有する母動物の割合は背景値の範囲内であり、いずれも母動物の 1 又は 2 例の各 1 胎児のみで認められた所見であったことから、ENCO 投与の直接的な影響ではないと判断された

5.1.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験が実施され（表 20）、ウサギにおいて皮膚刺激性は認められなかった。

表 20 局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄 ウサギ (NZW)	皮膚	ENCO 0.5 g を 4 時間塗布し、塗布 1、24、48 及び 72 時間後に評価。	なし	4.2.3.6-1

²⁷⁾ X2101 試験において *BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者に ENCO 450 mg を QD で 28 日間経口投与した際の、投与 15 日目における C_{max} (4.33 µg/mL) 及び AUC_{0-24} (13.8 µg・h/mL) (6.2.1.1 参照)。

5.1.7 その他の毒性試験

5.1.7.1 皮膚感作性試験

皮膚感作性試験が実施され（表 21）、軽度の皮膚刺激性が認められたものの、ENCO は皮膚感作性を有しないと判断された。

表 21 皮膚感作性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
局所リンパ 節試験	雌 マウス (Balb/c)	耳介背部に ENCO 0.5、5、50%溶液を 1 日 1 回 3 日間塗布し、最終塗布 24 時間後に 耳介重量、耳介リンパ節重量、耳介リンパ 節細胞数を測定。	≥5%：耳介リンパ節の腫大 50%：耳介重量の高値 軽度の皮膚刺激性が認められた ものの、皮膚感作性は示されな かった。	4.2.3.7.7-1

5.1.7.2 光安全性試験

in vitro 光毒性試験が実施され（表 22）、ENCO は光毒性を有すると判断された。

表 22 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3	0.06～185.18 μmol/L (UV-A 照射あり) 0.06～185.18 μmol/L (UV-A 照射なし)	光毒性あり (光刺激係数：>82)	参考 4.2.3.7.7-2

申請者は、臨床使用時に ENCO の光毒性が問題となる可能性について、以下のように説明している。
光防護策を推奨した B2301 試験における光毒性に関連する有害事象²⁸⁾の発現率は、臨床使用時の光線過敏症リスクが既知である VEM 群と比較して、ENCO/BINI 群及び ENCO 単独群で低かったこと（ENCO/BINI 群：4.7%、ENCO 群：4.7%、VEM 群：37.6%）から、臨床使用時に ENCO の光毒性が問題となる可能性は低いと考えるものの、光毒性試験の成績については添付文書において情報提供する予定である。

5.2 BINI

BINI の *in vivo* 試験においては、特記しない限り、溶媒として 0.5 vol%ポリソルベート 80 含有 1 w/v% CMC 溶液が用いられた。

5.2.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 23）。カニクイザルを用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、反復投与毒性試験における初回投与後の成績をもとに急性毒性が評価された。

概略の致死量は、マウスで 2,000 mg/kg 超、ラットで 300 mg/kg 超、カニクイザルで 10 mg/kg 超と判断された。

²⁸⁾ MedDRA HLT の「光過敏及び光線性皮膚症状態」に該当する事象について検討した。

表 23 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄 マウス (ICR)	経口	0 ^{a)} 、500、 1,000、2,000	急性毒性について小核試験にて評価 毒性変化なし	>2,000	4.2.3.3.2-1
雌雄 ラット (SD)	経口	0 ^{a)} 、30、100、 300	≧30：脱毛、血清中塩素の低値、血清中リン・AST・ALT の高値、腺胃・卵巣の鉍質沈着 ≧100：体重増加抑制、摂餌量の減少、血清中 Na の低値、好中球数の高値	>300	4.2.3.1-1
雌雄 カニクイザル	経口	0 ^{a)} 、1、3 10	急性毒性について 1 カ月間反復投与毒性試験にて評価 毒性変化なし	>10	4.2.3.2-3

a) 溶媒のみが投与された

5.2.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復投与毒性試験（1 及び 6 カ月間）及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（1 及び 9 カ月間）が実施された（表 24）。主な毒性学的標的器官は、ラットで皮膚及び骨、カニクイザルで消化管であった。また、ラットでは大動脈、心臓、腎臓、下垂体等に鉍質沈着が認められた。

ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験及びカニクイザルを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験の無毒性量又は最小毒性量²⁹⁾（ラット：1 mg/kg/日、カニクイザル：0.2 mg/kg/日）における BINI の血漿中曝露量（AUC_{24h}）は、ラットの雄で 6.2 µg・h/mL、雌で 11 µg・h/mL、カニクイザルで 0.2 µg・h/mL であり、臨床曝露量³⁰⁾と比較して、ラットの雄で等倍未満、雌で 1.5 倍、カニクイザルで等倍未満であった。

表 24 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経口	1 カ月 (QD) ＋ 休薬 1 カ月	0 ^{a)} 、10 ^{b)} 、 30 ^{b)} 、100 ^{b)}	死亡：30（雄 1/15 例）、100（雌雄各 1/15 例） 大動脈の肥厚 ^{c)} 、心臓の亜急性炎症 ^{c)} 、 心筋・結腸・肺の鉍質沈着 ^{c)} ≧10：リンパ球数の低値、血清中リン・AST・ALT・グロブリン・尿素窒素の高値、 血清中 A/G 比の低値、表皮の滲出物・再生性過形成、腺胃・下垂体・卵巣の鉍質沈着、 副腎皮質の肥大・過形成 ≧30：脱毛、痂皮、擦過傷、好中球数・単球数の高値、血清中アルブミン・Ca の低値、 心臓・下垂体・脾臓の重量低値、副腎の重量高値、皮膚のびらん・潰瘍・炎症等、 心臓・舌・腎臓・ハーダー腺の鉍質沈着 100：血清中総タンパクの低値、肺の重量高値、胸腺の重量低値、大動脈・脾臓・下顎腺・十二指腸・脳の鉍質沈着、 大腿骨骨髓の巣状壊死、大腿骨の成長板肥厚・骨減少症・線維骨増生、 脾臓の腺房細胞肥大回復性：あり（胃・腎臓等の鉍質沈着を除く）	<10	4.2.3.2-1 ^{d)}

²⁹⁾ ラット 6 カ月間反復投与毒性試験において、雄の無毒性量は 1 mg/kg/日未満であったことから、最小毒性量に基づき検討された。

³⁰⁾ X1101 試験において日本人固形癌患者に BINI 45 mg を BID で 28 日間経口投与した際の、投与 15 日目の AUC_{tau} (3.67 µg・h/mL)（6.2.2.1 参照）を踏まえた推定 AUC_{24h} (7.34 µg・h/mL)。

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経口	6 カ月 ^{e)} (QD) + 休薬 1 カ月	0 ^{a)} 、1、3、10	1≧脱毛 ^{f)} 、 3≧：血清中副甲状腺ホルモンの低値、痂皮、擦過傷、皮膚のびらん・潰瘍、表皮の滲出物・炎症、脾臓の重量低値 10：血清中リン・尿素窒素の高値、血清中コレステロールの低値、表皮の再生性過形成 回復性：あり	<1 (雄) 1 (雌)	4.2.3.2-2 ^{d)} g)
雌雄 カニク イザル	経口	1 カ月 (QD) + 休薬 1 カ月	0 ^{a)} 、1、3、10	切迫屠殺：10 (雌雄各 1/5 例)、摂餌量減少、体重減少、活動低下、円背位、腹部膨満、脱水、体温低下、粘膜の退色、結腸・直腸粘膜の出血・潰瘍・線維化 10：便性異常 (水様便等)、嘔吐、嗜眠、赤血球系パラメータへの影響 (赤血球数・ヘモグロビン濃度の低値等)、好中球数・単球数の高値、リンパ球数の低値、血清中アルブミン・A/G 比の低値、血清中グロブリン・C 反応性タンパクの高値、水様物及びガスによる盲腸・結腸の膨満、盲腸・結腸・直腸の粘膜上皮変性・炎症性細胞浸潤・再生性過形成、骨髄の赤血球系細胞増加 回復性：あり	3	4.2.3.2-3 ^{d)}
雌雄 カニク イザル	経口	9 カ月 ^{h)} (QD) + 休薬 3 カ月	0 ^{a)} 、0.2、2、5	切迫屠殺：5 (雌 1/10 例)、摂餌量減少、体重減少、自発運動減少、円背位、消瘦、リンパ節の腫大、胸腺の萎縮、盲腸のびらん、骨髄細胞の減少、副腎皮質の好酸球増多症、脾臓腺房細胞の脱顆粒、胸腺の細胞数減少 ≧2：血清中アルブミンの低値、盲腸・結腸粘膜の炎症細胞浸潤・再生性過形成 5：水様便、赤血球系パラメータへの影響 (赤血球数・ヘモグロビン濃度の低値等)、血小板数・好中球数・単球数の高値、血清中 A/G 比の低値、血清中尿素窒素・リン・グロブリンの高値、結腸内水様物、盲腸・結腸・直腸における粘膜上皮の変性、骨髄の赤血球系細胞増加 回復性：あり	0.2	4.2.3.2-4 ^{d)}

a) 溶媒のみが投与された、b) 試験計画書の記載ミスにより、投与 1～3 日は 10、30 及び 100 mg/kg/日群に対し、それぞれ 30、100 及び 300 mg/kg/日が投与された、c) 100 mg/kg/日群のみに認められた、d) トキシコキネティクス測定については GLP 適合性が確認できなかったことから、血漿中曝露量については参考データとして扱った、e) 投与 3 カ月時点及び投与 3 カ月後 1 カ月間休薬時点の剖検及び病理組織学的検査を含む、f) 1 mg/kg/日群では雄のみに認められた、g) 血清中副甲状腺ホルモン及び 1,25 ジヒドロキシビタミン D 濃度測定については GLP 適合性が確認できなかったことから、参考データとして扱った、h) 0、0.2 及び 5 mg/kg/日群については投与 3 及び 4 カ月時点の剖検及び病理組織学的検査を含む

5.2.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いる前進突然変異試験、*in vivo* 試験として、げっ歯類を用いる小核試験が実施された (表 25)。いずれの試験結果も陰性であり、BINI が遺伝毒性を有する可能性は低いと判断された。

表 25 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (μg/plate 又は μg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復 帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	0 ^{a)} 、15、50、150、500、 1,500 ^{b)} 、5,000 ^{b)}	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌： WP2uvrA				
	ほ乳類細胞を用 いる前進突然変 異試験	L5178Y マウスリ ンフオーマ細胞	S9-/+ (4 時間) S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、75、100、150、 200、300 ^{b)} 0 ^{a)} 、50、100、125、 150、250 ^{b)}	陰性	4.2.3.3.1-2
in vivo	げっ歯類を用い る小核試験	雄マウス (ICR) 骨髓		0、500、1,000、2,000 (経口、QD、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) 溶媒 (DMSO) のみが添加された、b) 被験物質の析出が認められた

5.2.4 がん原性試験

BINI は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.2.5 生殖発生毒性試験

BINI は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響を検討した試験は実施されていない。

申請者は、BINI が受胎能に影響を及ぼす可能性について、以下のように説明している。

MEK は卵胞形成や排卵において重要な役割を有すること (Zoolog Sci 2003; 20: 193-201 等)、及び MAPK 経路が精子の受精能や運動能獲得、精子形成に重要なセトリ細胞の機能維持に関与していること (Stem Cells 2013; 31: 2517-27 等) が報告されている。しかしながら、下記の点を考慮すると、BINI が臨床使用時に雌雄受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験 (5.2.2 参照) において、臨床曝露量の 8.2 倍に相当する最高用量まで雌雄生殖器への影響は認められなかったこと。
- カニクイザルを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験 (5.2.2 参照) において、臨床曝露量の 0.37 倍に相当する最高用量まで雌雄生殖器への影響は認められなかった。臨床曝露量を上回る投与量では評価されていないものの、最高用量において BINI の MEK に対する阻害作用が認められており³¹⁾、薬理作用に起因する影響は評価可能な状況であったと考えること。

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 (表 26)。ラット及びウサギともに胎児体重の低値、ラットでは胸骨分節の未骨化、ウサギでは生存胎児数の減少、心室中隔欠損等が認められた。

胚・胎児発生に対する無毒性量 (ラット: 10 mg/kg/日、ウサギ: 2 mg/kg/日) における BINI の血漿中曝露量³²⁾ (C_{max} 及び AUC_{24h}) はそれぞれラットで 6.05 μg/mL 及び 56.5 μg·h/mL、ウサギで 1.00 μg/mL

³¹⁾ 5 mg/kg/日投与時の末梢血単核球における ERK のリン酸化の阻害率は 60%であった。

³²⁾ ラット 1 カ月間反復投与毒性試験における投与 27 日目の血漿中曝露量 (AUC_{24h} 及び C_{max})、並びにウサギ用量設定試験における投与 1 又は 13 日目の 3 及び 10 mg/kg/日の血漿中曝露量から推定した血漿中曝露量 (AUC_{24h} 及び C_{max})。

及び 5.26 µg·h/mL であり、臨床曝露量³³⁾と比較して、ラットで 7.5 及び 7.7 倍、ウサギで 1.2 倍及び等倍未満であった。

表 26 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌 ラット (SD)	経口	妊娠 6 日 ～17 日 (QD)	0 ^{a)} 、10、30、 100	母動物： ≥10：摂餌量減 ^{b)} ≥30：体重増加抑制 100：子宮重量の低値 胎児： ≥30：体重低値、胸骨分節の 未骨化	母動物（一般 毒性）：10 胚・胎児発生： 10	4.2.3.5.2-1
	雌 ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日 ～18 日 (QD)	0 ^{a)} 、3、10、 30、100	母動物： 死亡：30（2/5 例）、100（5/5 例） 体重減少、自発運動量減少、 胸腔の液体貯留、腺胃の赤色 化・黒色点 ≥3：糞量減少 ≥10：体重増加抑制、摂餌量 減少、流産 ≥30：消瘦 胎児： 影響なし ^{d)}	— ^{c)}	4.2.3.5.2-2
	雌 ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日 ～18 日 (QD)	0 ^{a)} 、2、10、 20	母動物： 死亡又は切迫屠殺：20（6/23 例）、呼吸異常、胸腔の液体 貯留、肺赤色化、胃・大腸・ 気管の褐色化・赤色化・表面 粗造、子宮脱 ≥2：摂餌量減少、子宮重量の 低値 ≥10：体重減少、排泄物の異 常（糞量減少、軟便等）、自 発運動量減少、流産 20：皮膚の冷感、被毛粗剛、 眼周囲の分泌物 胎児： ≥10：体重低値、生存胎児数 の減少、着床後胚損失率の増 加 20：心室中隔欠損、大動脈弓・ 肺動脈等の血管異常	母動物（一般 毒性）：2 ^{e)} 胚・胎児発生： 2	4.2.3.5.2-3

a) 溶媒のみが投与された、b) 投与初期のみに認められた一過性的変化であり、妊娠期間中の体重増加量に影響が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された、c) 本試験は用量設定試験であり無毒性量は算出されていない、d) 30 mg/kg/日以上群では母動物の死亡、流産又は全胚吸収により胎児の検査は実施されておらず、10 mg/kg/日以下の群では胎児の外表検査のみ実施された、e) 摂餌量減少は一過性であったこと及び生存胎児数又は胎児体重の低値は認められなかったことから、2 mg/kg/日群で認められた所見の毒性学的意義は低いと判断された

5.2.6 局所刺激性試験

ラット及びウサギを用いた局所刺激性試験が実施された（表 27）。ラットにおいて胃刺激性が認められ、ウサギにおいて皮膚刺激性は認められなかった。

³³⁾ X1101 試験において日本人固形癌患者に BINI 45 mg を BID で 28 日間経口投与した際の、投与 15 日目における C_{max} (0.805 µg/mL) 及び AUC_{tau} (3.67 µg·h/mL) (6.2.2.1 参照) を踏まえた推定 AUC_{24h} (7.34 µg·h/mL)。

表 27 局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄 ラット (SD)	胃	BINI 0 ^{a)} 、2、6 及び 20 mg/mL (BINI 0、10、30 及び 100 mg/kg に相当) を単回経口投与し、投与 4 時間後に胃粘膜病変の数及びサイズを病変の種類ごとに計測。	20 : 表在性粘膜病変・出血性 粘膜潰瘍の病変数増加	4.2.3.6-1
雄 ウサギ (NZW)	皮膚	BINI 0.5 g を 4 時間塗布し、塗布 1、24、48 及び 72 時間後に評価。	なし	4.2.3.6-2

a) 溶媒のみが投与された

5.2.7 その他の試験

5.2.7.1 光安全性試験

in vitro 試験として光毒性試験、*in vivo* 試験として光感作性試験が実施され (表 28)、BINI は光毒性及び光感作性を有すると判断された。

表 28 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維 芽細胞 Balb/c 3T3	BINI 0.3906～50 µg/mL (UV-A 照射) BINI 3.125～400 µg/mL (UV-A 非照射)	光毒性あり (光刺激係数 : 18.8)	4.2.3.7.7-1
光感作性試験	雌 マウス (Balb/c)	BINI 0 ^{a)} 、10、30 及び 100 mg/kg/日を QD で 3 日間経口投与し、最終投与 24 時間後の耳介重量、耳介リンパ節重量及び耳介リンパ節細胞数について、UV-A 照射の有無による差異を検討。	光感作性あり (UV-A 照射群 : ≥ 30 : 耳介・尾の紅斑、 耳介リンパ節の重量・細胞数増加)	4.2.3.7.7-2

a) 溶媒のみが投与された

申請者は、臨床使用時に BINI の光毒性及び光感作性が問題となる可能性について、以下のように説明している。

光防護策等を推奨した B2301 試験における光毒性及び光感作性に関連する有害事象²⁸⁾の発現率は、臨床使用時の光線過敏症リスクが既知である VEM 群と比較して、ENCO/BINI 投与群で低かったこと (ENCO/BINI 群 : 4.7%、VEM 群 : 37.6%) から、臨床使用時に BINI の光毒性及び光感作性が問題となる可能性は低いと考えるものの、光毒性試験及び光感作性試験の成績については添付文書において情報提供する予定である。

5.3 ENCO/BINI

ENCO 及び BINI は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、ICH S9 ガイドラインに基づき、ENCO/BINI 投与による毒性試験は実施されていない。

申請者は、臨床使用時に、ENCO 及び BINI の毒性学的標的が重複する①皮膚及び②消化管への影響が併用により増悪する可能性について、それぞれ以下のように説明している。

① ENCO では扁平上皮の過形成に伴う皮膚傷害が認められた (5.1.2 参照)。一方、BINI では皮膚のびらん、潰瘍等が認められたが、扁平上皮細胞に対する直接的な細胞増殖亢進作用は認められなかった (5.2.2 参照)。MEK 阻害剤の併用により、RAF 阻害剤の過形成変化が軽減する旨が報告されていること (N Engl J Med 2014; 371: 1877-88 等) を考慮すると、臨床使用時に ENCO/BINI 投与により皮膚の過形成性変化等が増悪する可能性は低いと考える。

② ENCO では軟便、下痢、嘔吐等（5.1.2 参照）、BINI では大腸粘膜の傷害性変化が認められた（5.2.2 参照）。同様の所見は他の BRAF 阻害剤及び MEK 阻害剤でも認められており（「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 タフィニラーカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」及び「平成 28 年 1 月 21 日付け審査報告書 メキニスト錠 0.5 mg、同錠 2.0 mg」参照）、MAPK 経路の異常が大腸炎の発症に関与する旨が報告されていること（Tissue Barriers 2015; 3: 1-2）等を考慮すると、各単独投与時に認められた消化管に対する影響は、MAPK 経路の抑制に起因する可能性があり、ENCO/BINI 投与時に消化管に対する影響が増悪する可能性は否定できないと考える。しかしながら、臨床試験³⁴⁾において、各単独投与時と比較して、ENCO/BINI 投与時で、消化管障害の副作用発現率（ENCO/BINI 投与：55.8%、ENCO 単独投与：54.8%、BINI 単独投与：54.1%）に明確な差は認められなかったこと等から、臨床使用時に ENCO/BINI 投与により消化管障害が増悪する可能性は低いと考える。

また、申請者は、網膜に対する ENCO 及び BINI の影響について、以下のように説明している。

ENCO では黄斑部における滲出性の網膜剥離を示唆する変化が認められた（5.1.2 参照）。当該所見は MEK 阻害剤である TRA の臨床試験において認められた中心性漿液性網膜症（J Clin Oncol 2012; 30: 3277-86）と類似していること、及び BINI では毒性試験で網膜毒性は認められていないものの（5.2.2 参照）、臨床試験において網膜剥離が認められていること（7.R.3.2 参照）を考慮すると、ENCO/BINI 投与により網膜毒性が増悪する可能性がある。したがって、ENCO で認められた網膜剥離については、添付文書において情報提供する予定である。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、ENCO 及び BINI の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 BINI の臓器における鉍質沈着について

機構は、BINI の反復投与毒性試験で認められた臓器における鉍質沈着が、臨床使用時に安全性上の問題となる可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ラットを用いた 1 カ月間反復投与毒性試験において、10 mg/kg/日以上で腺胃、下垂体等に鉍質沈着が認められた（5.2.2 参照）。MAPK 経路の上流に位置する FGF 受容体のリガンド（FGF-23）を欠損させたマウスにおいて、血清中リンの高値を伴う鉍質沈着が認められたこと（Matrix Biol 2004; 23: 421-32）、及び他の MEK 阻害剤を投与したラットにおいて血清中リンの高値を伴う鉍質沈着が認められたこと（Toxicol Sci 2012; 125: 187-95 等）を考慮すると、当該所見は BINI の薬理作用に起因すると考える。しかしながら、下記の理由から、BINI の反復投与毒性試験で認められた鉍質沈着が臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと考える。なお、添付文書においてラットで認められた鉍質沈着について情報提供する予定である。

- BINI のカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において鉍質沈着は認められなかったこと（5.2.2 参照）。
- MEK 阻害剤による鉍質沈着は、ラット特異的に生じる可能性がある旨が報告されていること（Toxicol Sci 2010; 125: 187-95）。

³⁴⁾ B2301 試験、X2109 試験及び X2110 試験において ENCO/BINI 投与、B2301 試験、X2102 試験及び X2101 試験において ENCO 単独投与、又は A2301 試験及び X2201 試験において BINI 単独投与した際の併合解析。

- B2301 試験、X2109 試験及び X2110 試験において、ENCO/BINI 投与時に高リン血症は認められなかったこと。
- A2301 試験及び X2201 試験の併合解析において、BINI 単独投与時の高リン血症の発現率は 0.9%と低く、認められた高リン血症はいずれも Grade 2 以下であったこと、並びに高リン血症が認められた患者における血清中リン及びカルシウム濃度の積は最大で $54.7 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ であり、鉍質沈着のリスクを管理する目安である $70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ （Pharmaceutical Sciences Encyclopedia: Drug Discovery, Development, and Manufacturing 2010; 15: 1-22）を下回っていたこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 BINI の骨毒性について

機構は、BINI の反復投与毒性試験で認められた骨毒性が、臨床使用時に安全性上の問題となる可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ラットを用いた 1 カ月間反復投与毒性試験において、最高用量である 100 mg/kg/日 群に骨毒性（大腿骨の成長板肥厚、骨減少症及び線維骨の増生）が認められた（5.2.2 参照）。MAPK 経路の上流に位置する FGFR-3 を欠損させたマウスにおいて大腿骨の成長板肥厚が認められたこと（Toxicol Pathol 2005; 33:449-55）、及び他の MEK 阻害剤を投与したげっ歯類にも同様の所見が認められたこと（Bone 2014; 59: 151-61 等）を考慮すると、BINI の骨毒性は薬理作用による骨端成長板の軟骨内骨形成抑制に起因する所見であると考ええる。しかしながら、下記の理由から、BINI の反復投与毒性試験で認められた骨毒性が臨床使用時に安全性上の問題となる可能性は低いと考える。

- カニクイザルを用いた BINI の反復投与毒性試験において骨毒性は認められなかったこと（5.2.2 参照）。
- ラットではヒトと比較して平均寿命に対する骨成長期の割合が大きく（Contemp Top Lab Anim Sci 2002; 41: 21-6）、BINI の投与されたラットは骨成長期であったの対し、ヒトでは約 18 歳で骨端閉鎖が完了すること、及び BINI の骨毒性は骨端成長板への影響に起因すると考えられることを考慮すると、BINI の投与対象である成人において骨に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- BINI 単独投与及び ENCO/BINI 投与による臨床試験において、骨毒性に関する副作用は認められていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する ENCO 及び BINI の投与について

機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する ENCO 及び BINI の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を考慮すると、ENCO 及び BINI はいずれもヒトにおいて胚・胎児に対する影響を及ぼす可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与しないことが望ましいと考える。しかしながら、ENCO 及び BINI の投与対象である根治切除不能な悪性黒色腫は致死的な疾患であること等を考慮すると、ENCO 及び BINI の投与により胎児に悪影響を及ぼす可能性がある旨を医療従事者が患者及びその家族に十分説明することを前提として、治療上の有益性及び危険性を患者ごとに評価した上で、妊

婦等に投与することは許容可能と考える。なお、ENCO 及び BINI の胚・胎児に対する影響については、添付文書において情報提供する予定である。

- ENCO について、ラットにおいて母体毒性を伴わない用量から体重低値及び骨化遅延が認められていること（5.1.5 参照）。
- BINI について、ウサギにおいて催奇形性が認められ、胚・胎児発生に対する無毒性量（2 mg/kg/日）における BINI の血漿中曝露量は、臨床曝露量を下回っていたこと（5.2.5 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ENCO の経口製剤として、XXXXXXXXXX 及びカプセル剤があり、両製剤を用いて ENCO の PK 等が検討された（表 29）。なお、市販予定製剤は、臨床試験で使用された 50 mg カプセルと同一の処方である。また、50 mg カプセルと 100 mg カプセルは XXXXXXXXXX であり、50 mg カプセル及び 100 mg カプセルの規格に設定された溶出試験において、両製剤の溶出挙動に明確な差異は認められなかった。

表 29 各臨床試験で使用された ENCO の製剤

製剤	試験名
XXXXXXXXXX	国際共同第 I 相試験（X2101 試験）、海外第 I 相試験（A2101 試験）
カプセル剤 (10、25、50 及び 100 mg)	国際共同第 I 相試験（X2101 試験）、国際共同第 III 相試験（B2301 試験 ^{*1} ）、海外第 I 相試験（818-101 試験 ^{*2} 、818-105 試験 ^{*2} 、818-102 試験 ^{*3} 及び 162-105 試験 ^{*3} ）、海外第 I b/II 相試験（X2110 試験）、海外第 II 相試験（X2109 試験 ^{*4} 及び X2102 試験 ^{*1} ）

*1：50 及び 100 mg カプセルが使用された、*2：50 mg カプセルが使用された、*3：100 mg カプセルが使用された、*4：25、50 及び 100 mg カプセルが使用された

BINI の経口製剤として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び錠剤があり、当該製剤を用いて BINI の PK 等が検討された（表 30）。

表 30 各臨床試験で使用された BINI の製剤

製剤		試験名
■■■■■		海外第Ⅰ相試験（162-0601 試験及び 162-0602 試験）
(5 及び 10 mg)		海外第Ⅰ相試験（162-104 試験* ³ 及び 162-0602 試験* ⁴ ）
錠剤	開発初期製剤 (5、10 及び 20 mg)	海外第Ⅰ相試験（162-111 試験及び 162-104 試験* ⁵ ）
	初期プロトタイプ製剤 (10 及び 20 mg)	海外第Ⅰ相試験（162-111 試験）
	開発後期製剤* ¹ (15 mg)	国内第Ⅰ相試験（X1101 試験）、海外第Ⅰ相試験（A2101J 試験）、海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（X2110 試験）、海外第Ⅱ相試験（X2201 試験）
	開発後期製剤* ² (15 mg)	海外第Ⅰ相試験（A2101J 試験及び 162-111 試験）、海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（X2110 試験）、海外第Ⅱ相試験（X2201 試験）
	市販予定製剤 (15 mg)	国内第Ⅰ相試験（X1101 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（A2301 試験及び B2301 試験）、海外第Ⅰ相試験（A2103 試験、A2104 試験、A2105 試験、162-105 試験及び 162-106 試験）、海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（X2110 試験）、海外第Ⅱ相試験（X2109 試験）

*1：初期プロトタイプ製剤より、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX の量を変更した製剤、*2：開発後期製剤と同一処方、XXXXXXXXXX が異なる製剤、*3：5 mg XXXXXXXXXX が用いられた、*4：10 mg XXXXXXXXXX が用いられた、*5：5 mg 錠が用いられた

6.1.1 分析法

各臨床試験で使用された中央検査機関における *BRAF* 遺伝子変異の検査法は表 31 のとおりであった。なお、バイオメリュー・ジャパン社の「THxID BRAF キット」は、ENCO 及び BINI の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品として、平成 30 年 6 月 5 日に製造販売承認事項一部変更承認申請された。

表 31 各臨床試験で使用された検査法

検査法	試験名
次世代シーケンシング法	国内第 I 相試験 (X1101 試験)、国際共同第 I 相試験 (X2101 試験)、海外第 I b/II 相試験 (X2110 試験)、海外第 II 相試験 (X2102 試験及び X2109 試験)
「THxID BRAF キット」を用いた PCR 法	国際共同第 III 相試験 (B2301 試験)
OncoCarta 社、Inostics 社及び Auragen 社の方法による PCR 法	海外第 I 相試験 (162-111 試験)
MolecularMD 社の方法による PCR 法	海外第 II 相試験 (X2201 試験)

6.1.2 定量法

ヒト血漿中における①ENCO 及び②BINI の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値はそれぞれ①1 ng/mL 並びに②1³⁵⁾ 及び 5³⁶⁾ ng/mL であった。

6.1.3 海外臨床試験

6.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-1 : 818-102 試験<20 年 月～月>)

健康成人 40 例 (PK 解析対象は 31 例) を対象に、ENCO の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、ENCO 100 mg を空腹時³⁷⁾ 又は高脂肪食 (総カロリー約 800～1,000 kcal のうち脂質約 50%) の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、血漿中 ENCO 濃度が検討された。なお、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

その結果、ENCO の t_{max} の中央値は、空腹時投与及び高脂肪食後投与で、それぞれ 1.5 及び 3.5 時間であった。また、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における ENCO の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.640 [0.577, 0.709] 及び 0.959 [0.916, 1.00] であった。

申請者は、上記の結果を基に、ENCO の PK に及ぼす食事の影響について、以下のように説明している。

高脂肪食の摂取により、胃内容排泄速度が低下し、 t_{max} の遅延及び C_{max} の低下が認められた可能性がある。しかしながら、 C_{max} の変動係数 (空腹時投与及び高脂肪食後投与でそれぞれ 31.8 及び 36.4%) を考慮すると、食後投与による C_{max} の低下が臨床使用時に問題となる可能性は低く、ENCO の用法・用量において食事条件を設定する必要はないと考える。

6.1.3.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-3 : A2103 試験<20 年 月～月>)

健康成人 12 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、BINI の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、BINI 45 mg を空腹時³⁷⁾ 又は高脂肪

³⁵⁾ X2109 試験、B2301 試験、A2102 試験、A2101J 試験、A2103 試験、A2105 試験、162-105 試験、A2104 試験、162-106 試験及び A2301 試験の検体が測定された。

³⁶⁾ 162-0601 試験、162-0602 試験、162-104 試験、162-111 試験、X1101 試験、X2201 試験及び X2110 試験の検体が測定された。

³⁷⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間以上絶食する。

食（総カロリー1,000 kcal のうち脂質 52%）若しくは低脂肪食（総カロリー334 kcal のうち脂質 23%）の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、血漿中 BINI 濃度が検討された。なお、各投与期の間の休薬期間は 8 日間とされた。

その結果、BINI の t_{max} の中央値は、空腹時投与、高脂肪食後投与及び低脂肪食後投与で、それぞれ 0.875、2.03 及び 1.25 時間であった。空腹時投与と比較して食後投与で t_{max} が遅延した理由について、食事の摂取による胃内容排泄速度の低下に起因すると考える、と申請者は説明している。また、空腹時投与に対する①高脂肪食後投与又は②低脂肪食後投与における BINI の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比[90%CI] は、それぞれ①0.828 [0.713, 0.962] 及び 0.993 [0.929, 1.06] 並びに②1.29 [1.11, 1.50] 及び 1.00 [0.935, 1.07] であった。以上より、BINI の用法・用量において食事条件を設定する必要はないと考える、と申請者は説明している。

6.1.3.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-2：162-105 試験<20 年 月～20 年 月>）

健康成人 30 例（PK 解析対象は 30 例）を対象に、ENCO 又は BINI の PK に及ぼすプロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール）の影響を検討することを目的とした 2 群 3 期非盲検試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、第 1 期と第 2 期の間、及び第 2 期と第 3 期の間の休薬期間は、それぞれ 7 日間及び 29 日間とされた。

第 1 期：ENCO 300 mg 又は BINI 45 mg を単回経口投与。

第 2 期：ラベプラゾール 20 mg を QD で 5 日間経口投与するとともに、ENCO 100 mg 又は BINI 45 mg をラベプラゾールの投与開始 5 日目に単回経口投与。

第 3 期：ENCO 100 mg を単回経口投与。

その結果、①ENCO 100 mg 又は②BINI 45 mg 単独投与時に対するラベプラゾール併用投与時の①ENCO 又は②BINI の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.942 [0.593, 1.50] 及び 0.966 [0.766, 1.22]、並びに②0.826 [0.692, 0.984] 及び 1.04 [0.930, 1.17] であった。以上より、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が ENCO 及び BINI の PK に明確な影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及び癌患者における ENCO の PK は、ENCO 単独投与時及び BINI、ボサコナゾール又はジルチアゼムとの併用投与時について検討された。また、健康成人及び癌患者における BINI の PK は、BINI 単独投与時及び ENCO との併用投与時について検討され、ミダゾラムの PK に及ぼす BINI の影響が検討された。

6.2.1 ENCO

6.2.1.1 国際共同第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-4：X2101 試験<2011 年 9 月～実施中 [データカットオフ日：2014 年 8 月 18 日] >）

用量漸増パートにおいて、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 54 例（PK 解析対象は 54 例）を対象に、ENCO 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。用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、ENCO () 50 若しくは 100 mg を QD で経口投与、ENCO (カプセル剤) 50、100、150、200、300、450、550 若しくは 700 mg を QD で経口投

与、又は ENCO (カプセル剤) 75、100 若しくは 150 mg を BID で経口投与することとされ、血漿中 ENCO 濃度が検討された。

第 1 サイクルにおける ENCO の PK パラメータは表 32 のとおりであった。得られた PK データに基づき、パワーモデルを用いた解析を行った結果、検討された用量範囲において、 $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は概ね用量に比例して増加した、と申請者は説明している。第 15 日目における ENCO の $C_{\max}$ 及び AUC は、第 1 日目と比較して低値を示し、450 mg 群の累積係数³⁸⁾ は 0.438 であった。450 mg 群において、第 1 サイクル第 1 及び 15 日目、並びに第 2 サイクル第 1 日目における ENCO の血漿中トラフ濃度 (算術平均値 ± 標準偏差) はそれぞれ 99.9 ± 192 、 5.02 ± 2.85 及び 5.02 ± 2.21 ng/mL であったことから、血漿中 ENCO 濃度は、投与開始後 15 日以内に定常状態に到達すると考える、と申請者は説明している。

³⁸⁾ 第 1 日目の AUC_{tau} に対する第 15 日目の AUC_{tau} の比。

表 32 第1サイクルにおける ENCO の PK パラメータ

製剤	用法・用量	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} *1 (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} *1 (h)	CL (L/h)
	50 mg QD	1	3	1,020±785	0.5 (0.167, 0.5)	2,680±1,850	2,710±1,870	3.77 (3.57, 4.44)	23.9±11.9
		15	3	370±212	0.5 (0.5, 2)	1,130±229	1,140±236	3.71 (3.66, 5.63)	45.3±8.4
	100 mg QD	1	5	1,130±597	2 (0.5, 2)	5,310±2,090	5,360±2,130	3.7 (3.32, 3.96)	20.9±7.21
		15	3	972±246	0.5 (0.5, 0.533)	3,010±1,050	3,030±1,070	3.61 (3.26, 4.1)	36.2±13.3
カプセル剤	50 mg QD	1	1	970	2	5,360	5,470	4.38	9.14
		15	1	465	2	2,660	2,700	4.14	18.8
	100 mg QD	1	5	1,730±648	2 (0.5, 2)	9,220±6,250	9,310±6,330	3.47 (3.38, 3.88)	16.3±13
		15	4	981±243	2.99 (2, 4)	5,590±2,030	5,650±2,070	3.99 (3.22, 4.05)	19.4±6.68
	150 mg QD	1	5	1,620±456	2 (0.517, 3.95)	9,560±1,960	9,670±1,990	3.66 (3.09, 4.5)	16±3.07
		15	5	1,340±382	2 (0.5, 2.03)	4,780±587	4,860±540	3.65 (3.43, 7.47)	31.7±3.83
	200 mg QD	1	4	1,910±570	2 (2, 2)	10,100±2,640	10,200±2,630	3.3 (2.56, 3.58)	20.7±5.21
		15	3	1,340±396	2 (2, 2.17)	5,250±1,630	5,270±1,640	3.13 (2.95, 3.22)	41.2±15.3
	300 mg QD	1	5	3,520±1,260	2 (2, 8)	20,900±5,460	20,800±6,300*2	3.42*2 (2.84, 4.77)	15.6±5.32*2
		15	4	3,040±926	2 (2, 2.02)	11,000±4,230	11,100±4,290	3.57 (1.61, 4.06)	32.9±19.5
	450 mg QD	1	6	6,650±3,220	2 (2, 2.33)	38,500±24,100	39,100±25,100	2.92 (2.32, 4.98)	15.9±9.28
		15	6	4,330±2,070	2 (0.5, 2)	13,800±5,050	13,900±5,050	3.19 (2.82, 3.56)	35.8±11
	550 mg QD	1	5	5,650±2,070	2 (2, 2.07)	34,000±13,100	34,300±13,200	3.32 (3.28, 3.61)	18.6±8.27
		15	3	4,490±2,200	2 (2, 2)	15,900±5,510	16,300±5,500	3.25 (2.96, 8)	37.5±13.1
	700 mg QD	1	2	8,170, 9,880	2, 2.08	63,300, 64,600	63,600, 65,200	2.96, 3.53	10.7, 11
	75 mg BID	1	3	779±317	2.02 (2, 4.08)	3,930±2,990	1,550, 3,170	2.82 (2.02, 3.84)	23.7, 48.3
	100 mg BID	1	5	1,270±478	2 (2, 2.08)	5,210±2,150	4,960±2,650*3	2.53*3 (1.69, 2.68)	26±17*3
	150 mg BID	1	4	2,750±1,160	1.25 (0.5, 2.25)	9,330±3,470	9,600±3,560	2.16 (2.16, 2.42)	18.4±10.2

算術平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1: 中央値 (範囲)、*2: n=4、*3: n=3

6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-4: A2101 試験<20 年 月~20 年 月)

健康成人 4 例 (PK 解析対象は 4 例) を対象に、ENCO のマスバランス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。用法・用量は、¹⁴C 標識 ENCO 100 mg を単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 1~24 時間後までの放射能の血液/血漿中濃度比 (算術平均値) は 0.59 であったことから、ENCO 及び ENCO の代謝物の血球移行性は低いと考える、と申請者は説明している。また、投与 24 時間後までの血漿中において、主に未変化体が検出され (血漿中の総放射能に対する割合は 27.5%)、主な代謝物として M12.8 (N-脱アルキル化及び加水分解を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体)、M42.5A (N-脱アルキル化体)、M17.3 (M32.7 (N-脱アルキル化体) のグルクロン酸抱合体) 及び M44 (加水分解、酸化

的脱アミノ化及び還元を受けた代謝物)が認められた(血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ 23.0、15.5、6.22 及び 5.09%)。

投与 144 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割合)は、いずれも 47.2%であった。CL/F (27.9 L/h) に対する腎クリアランス (0.5 L/h³⁹⁾) の割合は 1.8%であった。投与 48 時間後までの尿中において、主な代謝物として M12.8 及び M23.8 (N-脱アルキル化体) が認められ(投与放射能に対する割合はそれぞれ 13.8 及び 12.8%)、未変化体も検出された(投与放射能に対する割合は 1.8%)。投与 96 時間後までの糞中において、主な代謝物として M19.6 (M32.7 のグルコース抱合体)、M25.5 (N-脱アルキル化、加水分解、酸化的脱アミノ化及び還元を受けた代謝物)、M32.7、M44 及び M46.3 (水酸化体) が認められ(投与放射能に対する割合はそれぞれ 5.4、4.3、10.3、3.0 及び 5.5%)、未変化体も検出された(投与放射能に対する割合は 5%)。尿中に排泄された放射エネルギー及び糞中に代謝物として排泄された放射エネルギーを考慮すると、ヒトにおける ENCO の吸収率は 86%以上であることが示唆された、と申請者は説明している。

6.2.2 BINI

6.2.2.1 国内第 I 相試験 (CTD5.3.3.2-2: X1101 試験<2011 年 11 月～実施中[データカットオフ日: 2014 年 2 月 10 日]>)

進行固形癌患者 21 例 (PK 解析対象は 21 例) を対象に、BINI 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。用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、第 1 日目に BINI 30 又は 45 mg を QD で経口投与、第 2 日目以降は BINI 30 又は 45 mg を BID で経口投与することとされ、血漿中 BINI 濃度が検討された。なお、45 mg 群に割り付けられた患者のうち、第 1 サイクルの第 1 日目に 15 mg を QD で投与され、第 2 日目以降に 45 mg を BID で投与された 6 例については、15 mg 群として解析された。

第 1 サイクルにおける BINI の PK パラメータは表 33 のとおりであった。得られた PK データに基づき、パワーモデルを用いた解析を行った結果、検討された用量範囲において、C_{max} 及び AUC_{inf} は概ね用量に比例して増加した、と申請者は説明している。45 mg 群の累積係数³⁹⁾ (平均値) は 1.80 であった。また、45 mg 群において、第 1 サイクル第 2、8、15 及び 16 日目における BINI の血漿中トラフ濃度 (算術平均値±標準偏差) はそれぞれ 16.7±10.4、145±60.2、123±77.5 及び 150±64.4 ng/mL であったことから、血漿中 BINI 濃度は、投与開始後 2 週間以内に定常状態に到達すると考える、と申請者は説明している。

³⁹⁾ 尿中排泄量 (1.8×10⁶ ng) を AUC_{inf} (3,940 ng・h/mL) で除して算出。

表 33 第 1 サイクルにおける BINI の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
15	1	6	210±60.9	1.5 (0.5, 2)	776±159	1,010±165	7.27±1.76	15.1±2.36
30	1	6	498±226	1.5 (0.5, 4)	1,870±726	2,700±1,060 ^{*3}	9.72±3.63	12.7±5.23 ^{*3}
	15	5	431±207	2.0 (0.5, 8)	2,550±896 ^{*2}	4,390 ^{*4}	4.65±0.482 ^{*2}	8.20 ^{*4}
45	1	9	559±145	1.5 (0.5, 4)	2,030±475	2,650±698	8.24±3.78	18.3±6.01
	15	9	805±274	1.5 (0.5, 2)	3,670±1,100	3,380±370 ^{*3}	4.11±1.13	14.9±1.58 ^{*3}

算術平均値±標準偏差 (n=1 の場合は個別値)、*1: 中央値 (範囲)、*2: n=4、*3: n=5、*4: n=1

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-3: A2102 試験<20 年 月～20 年 月>)

健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、BINI のマスバランス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。用法・用量は、¹⁴C 標識 BINI 45 mg を単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 1～8 時間後までの放射能の血液/血漿中濃度比 (算術平均値) は 0.63 であったことから、BINI 及び BINI の代謝物の血球移行性は低いと考える、と申請者は説明している。また、投与 24 時間後までの血漿中において、主に未変化体が検出され (血漿中の総放射能に対する割合は 60.2%)、主な代謝物として M10.2 (グルクロン酸抱合体)、M10.5 (M4 (アミド体) が脱水素化及びグルクロン酸抱合を受けた代謝物)、M3 (N-脱メチル化体) 及び M15.9 (M4 が加水分解を受けたカルボン酸体) が検出された (血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ 5.5、6.7、7.3 及び 7.4%)。

投与 360 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割合) は、それぞれ 31.4 及び 62.3% であった。投与 360 時間後までの①尿及び②糞中において、主に未変化体が検出され (投与放射能に対する割合はそれぞれ①6.5 及び②29.8%)、主な代謝物として①M10.9 (グルクロン酸抱合体)、M3 及び M10.2、並びに②M4 及び M15.9 が認められた (投与放射能に対する割合はそれぞれ①6.2、5.1 及び 4.2%、並びに②17.2 及び 6.7%)。

6.2.2.3 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-2: 162-0602 試験<20 年 月～20 年 月>)

健康成人 50 例 (PK 解析対象は 38 例) を対象に、BINI の PK 等を検討することを目的とした二重盲検プラセボ対照無作為化試験が実施された。BINI 群の用法・用量は、BINI () 5、10 若しくは 20 mg、BINI () 40 若しくは 60 mg を QD で経口投与、BINI () 80 mg を単回経口投与又は BINI () 20 mg を BID で経口投与することとされ、血漿中 BINI 濃度が検討された。

BINI の PK パラメータは表 34 のとおりであった。得られた PK データに基づき、パワーモデルを用いた解析を行った結果、検討された用量範囲において、C_{max} 及び AUC_{tau} は概ね用量に比例して増加した、と申請者は説明している。

表 34 BINI の PK パラメータ

製剤	用法・用量	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
■	5 mg QD	1	6	46.4±20.3	0.992 (0.483, 4.00)	180±17.1 ^{*2}	5.30±1.46 ^{*2}
		14	6	34.7±3.99	0.750 (0.483, 1.48)	169±33.7 ^{*2}	5.26±0.778 ^{*2}
	10 mg QD	1	6	70.6±15.2	0.492 (0.483, 1.00)	264±36.2	6.69±1.71
		14	6	84.5±18.4	0.750 (0.500, 1.48)	326±44.5	6.38±2.31
	20 mg QD	1	4	129±32.6	0.992 (0.983, 1.50)	609±98.6	6.53±2.21
		14	4	154±69.5	1.24 (0.500, 1.50)	654±141	8.01±2.18
■	80 mg 単回	1	4	702±250	1.00 (0.983, 2.00)	2,750±688	12.5、14.2 ^{*3}
	40 mg QD	1	6	395±99.0	0.784 (0.483, 1.48)	1,420±284	7.03±0.855
		14	5	442±177	1.50 (0.500, 2.00)	1,990±476	10.8、13.8 ^{*3}
	60 mg QD	1	6	421±128	1.50 (0.500, 2.00)	1,970±486	7.37±2.72
		14	4	454±98.1	1.25 (1.00, 2.00)	2,500±902	10.2 ^{*4}
	20 mg BID	1	6	174±47.1	1.50 (0.983, 2.03)	630±145	—
		14	5	262±77.6	1.53 (1.50, 3.98)	1,330±406	7.51±1.44 ^{*2}

算術平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1: 中央値 (範囲)、*2: n=4、*3: n=2、*4: n=1、—: 算出せず

6.2.2.4 海外第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.2-3: X2201 試験<2011 年 3 月～実施中 [データカットオフ日: 2014 年 1 月 7 日]>)

BRAF V600 変異又は NRAS 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 183 例 (PK 解析対象は 165 例) を対象に、BINI 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。用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、BINI 45 又は 60 mg を BID で経口投与することとされ、血漿中 BINI 濃度が検討された。

第 1 サイクルにおける BINI の PK パラメータは表 35 のとおりであった。45 mg 群の累積係数³⁸⁾は 1.31 であった。

表 35 第 1 サイクルにおける BINI の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (ng・h/mL)
45	1	23	499±198	1.33 (0.50, 3.25)	1,729±558 ^{*2}
	15	22	489±217	1.48 (0.42, 8.00)	2,211±655 ^{*2}
60	1	19	568±168	0.75 (0.50, 7.98)	1,694±720 ^{*3}
	15	20	585±258	1.42 (0.00, 5.17)	2,682±591 ^{*4}

算術平均値±標準偏差、*1: 中央値 (範囲)、*2: n=7、*3: n=8、*4: n=4

6.2.3 ENCO/BINI

6.2.3.1 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.3.2-3 : X2110 試験<2012 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

用量漸増パートにおいて、BRAF V600 変異を有する進行固形癌患者 47 例 (PK 解析対象は 47 例) を対象に、ENCO 及び BINI 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。用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、BINI 45 mg を BID で経口投与するとともに、ENCO 50、100、200、400、450、600 又は 800 mg を QD で経口投与することとされ、血漿中 ENCO 及び BINI 濃度が検討された。

第 1 サイクルにおける ENCO の PK パラメータは表 36 のとおりであった。得られた PK データに基づき、パワーモデルを用いた解析を行った結果、検討された用量範囲において、 C_{max} 及び AUC_{tau} は概ね用量に比例して増加した、と申請者は説明している。第 15 日目における ENCO の C_{max} 及び AUC_{tau} は、第 1 日目と比較して低値を示し、450 mg 群の累積係数³⁸⁾ は 0.458 であった。

表 36 第 1 サイクルにおける ENCO の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日 (日)	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
50	1	6	855±480	3,700±2,320	3.68±0.605
	15	6	587±321	2,620±1,260	4.74±1.18 ^{*1}
100	1	5	1,930±652	11,500±6,070	3.65±0.351
	15	5	1,190±409	5,510±1,280	4.47±0.380 ^{*2}
200	1	4	3,820±1,550	22,000±9,750	2.88±0.121
	15	2	1,200、926	5,780、3,460	3.44、5.21
400	1	4	6,930±1,950	40,200±21,700	4.19±2.13
	15	3	3,760±1,380	10,200±2,280	4.21±0.724
450	1	13	7,620±3,350	36,300±19,000	3.47±0.402
	15	11	4,320±2,260	15,900±8,730	3.57±0.688
600	1	7	10,300±3,170	57,000±26,800	3.21±0.550
	15	6	11,100±14,100	27,300±17,900	3.40±0.223
800	1	6	6,560±3,430	36,500±13,400 ^{*1}	3.04±0.0935
	15	6	6,650±3,110	24,500±7,030 ^{*1}	3.27±0.511 ^{*1}

算術平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、*1 : n=5、*2 : n=4

国際共同第 I 相試験 (X2101 試験) (6.2.1.1 参照) 及び海外第 I b/II 相試験 (X2110 試験) において、反復投与により ENCO の C_{max} 及び AUC_{tau} は低値を示した。当該理由について、ENCO は主に CYP3A4 により代謝され (4.1.3.1 参照)、かつ CYP3A 誘導作用を有すること (4.1.5.2 参照) を考慮すると、ENCO による CYP3A の自己誘導に起因すると考える、と申請者は説明している。

第 1 サイクルにおける BINI の PK パラメータは表 37 のとおりであった。ENCO の投与量は、BINI の C_{max} 及び AUC に明確な影響を及ぼさなかった。

表 37 第 1 サイクルにおける BINI の PK パラメータ

ENCO の 用量 (mg)	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
50	1	6	635±402	2,130±1,330 ^{*1}	2,190±1,350 ^{*1}	2.36±0.427 ^{*1}
	15	6	693±283	2,950±1,380	—	5.75、3.73 ^{*2}
100	1	5	587±147	1,860±532 ^{*3}	1,930±529 ^{*3}	2.37±0.704 ^{*3}
	15	5	568±233	2,610±873	—	4.80±1.40 ^{*3}
200	1	3	986±771	3,600±2,160	3,730±2,250	2.10±0.522
	15	2	926、306	4,000、1,320	—	3.28 ^{*4}
400	1	4	532±227	1,890±1,110 ^{*5}	1,960±1,140 ^{*5}	2.51±0.472 ^{*5}
	15	4	553±336	2,110±1,220	—	4.20±1.36
450	1	13	807±398	2,650±1,410 ^{*6}	2,750±1,490 ^{*6}	2.22±0.439 ^{*6}
	15	11	638±283	2,550±901	—	3.61±1.14 ^{*7}
600	1	7	901±480	3,010±1,560	3,090±1,600	2.12±0.314
	15	6	716±321	2,590±1,640	—	—
800	1	4	621±160	2,280±477	2,340±462	1.99±0.601
	15	5	726±206	2,540±529	—	2.91±0.157 ^{*5}

算術平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*1 : n=5、*2 : n=2、*3 : n=4、*4 : n=1、*5 : n=3、*6 : n=11、*7 : n=9、— : 算出せず

申請者は、以下の点等を考慮すると、ENCO と BINI との間で、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 国際共同第 I 相試験 (X2101 試験、6.2.1.1 参照) 及び海外第 I b/II 相試験 (X2110 試験) において、ENCO 単独投与と ENCO/BINI 投与との間で、ENCO の PK に明確な差異は認められなかったこと。
- 海外第 II 相試験 (X2201 試験、6.2.2.4 参照) 及び海外第 I b/II 相試験 (X2110 試験) において、BINI 単独投与と ENCO/BINI 投与との間で、BINI の PK に明確な差異は認められなかったこと。

6.2.4 薬物相互作用試験

6.2.4.1 ENCO とボサコナゾール又はジルチアゼムとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-5 : 818-105 試験 <20 年 月～月>)

健康成人 32 例 (PK 解析対象は各パート 16 例) を対象に、ENCO の PK に及ぼすボサコナゾール及びジルチアゼム (いずれも CYP3A 阻害剤) の影響を検討することを目的とした 2 期非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

パート 1 : 第 1 期の第 1 日目に ENCO 50 mg を単回経口投与、第 2 期の第 1～9 日目にボサコナゾール 400 mg を BID で経口投与するとともに、第 7 日目に ENCO 50 mg を単回経口投与。

パート 2 : 第 1 期の第 1 日目に ENCO 50 mg を単回経口投与、第 2 期の第 1～4 日目にジルチアゼム 240 mg を QD で経口投与するとともに、第 2 日目に ENCO 50 mg を単回経口投与。

その結果、ENCO 単独投与時に対する①ボサコナゾール又は②ジルチアゼム併用投与時における ENCO の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.68 [1.54, 1.85] 及び 2.83 [2.54, 3.16]、並びに②1.45 [1.24, 1.69] 及び 1.83 [1.65, 2.03] であった。

6.2.4.2 BINI とミダゾラムとの薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4-4 : A2105 試験<20 年 月～20 年 月>)

健康成人 15 例 (PK 解析対象は 11 例) を対象に、ミダゾラム (CYP3A 基質) の PK に及ぼす BINI の影響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。用法・用量は、BINI 30 mg を第 3～16 日目及び第 17 日目にそれぞれ BID 及び QD で経口投与するとともに、第 1、10 及び 17 日目にミダゾラム 4 mg を単回経口投与することとされた。

その結果、ミダゾラム単独投与時に対する BINI 併用投与時 (第 17 日目) におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.925 [0.752, 1.14] 及び 1.10 [0.979, 1.24] であった。以上より、BINI と CYP3A 基質との併用により、薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.5 腎機能障害を有する患者に対する ENCO の投与

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対して ENCO の用量を調節する必要はないと考える旨を説明している。

- ・ 海外第 I 相試験 (A2101 試験、6.2.1.2 参照) 等の結果から、ENCO の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えること。
- ・ 国際共同第 III 相試験 (B2301 試験) のパート 1、海外第 II 相試験 (X2109 試験) 及び海外第 I b/II 相試験 (X2110 試験) の併合解析において、ENCO を申請用法・用量で投与した際に、腎機能が正常の患者 (158 例) 並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者⁴⁰⁾ (それぞれ 78 及び 13 例) における①全有害事象及び②Grade 3 以上の有害事象の発現率は、それぞれ①99.4、97.4 及び 100%、並びに②54.4、61.5 及び 61.5%であり、腎機能障害と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと。

6.2.6 腎機能障害が BINI の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.3-1 : 162-106 試験<20 年 月～ 月>)

健康成人及び重度の腎機能障害を有する患者 12 例 (各 6 例、うち、PK 解析対象は各 6 例) を対象に、BINI の PK に及ぼす腎機能障害の影響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。用法・用量は、BINI 45 mg を単回経口投与することとされ、血漿中 BINI 濃度等が検討された。

BINI の PK パラメータは表 38 のとおりであった。健康成人に対する重度の腎機能障害を有する患者における血漿タンパク非結合形 BINI の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.43 [0.882, 2.33] 及び 1.53 [1.03, 2.28] であった。しかしながら、健康成人及び重度の腎機能障害を有する患者における① C_{max} 及び② AUC_{inf} の幾何変動係数 (健康成人及び重度の腎機能障害を有する患者でそれぞれ①68.5 及び 21.4%、並びに②53.2 及び 20.4%) を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対して BINI を用量調節する必要はないと考える、と申請者は説明している。

⁴⁰⁾ eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上では正常、60 mL/min/1.73 m² 以上 89 mL/min/1.73 m² 以下では軽度、30 mL/min/1.73 m² 以上 59 mL/min/1.73 m² 以下では中等度と分類された。

表 38 腎機能障害の重症度別の BINI の PK パラメータ

腎機能障害の重症度 ^{*1}	測定対象	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*2} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
正常	結合形+非結合形	6	248±121	3.00 (0.500, 8.00)	2,220±847	9.16±2.98	23.3±9.89
	非結合形	6	10.8±6.80	—	95.4±46.3	—	578±275
重度	結合形+非結合形	6	286±122	2.00 (1.00, 5.00)	2,740±701	11.2±3.00	17.3±4.32
	非結合形	6	13.5±3.04	—	134±28.6	—	347±66.3

算術平均値±標準偏差、*1: eGFR が 80 mL/min/1.73 m² 以上では正常、29 mL/min/1.73 m² 以下では重度と分類された、*2: 中央値 (範囲)、結合形: 血漿タンパク結合形 BINI、非結合形: 血漿タンパク非結合形 BINI、—: 算出せず

6.2.7 肝機能障害が PK に及ぼす影響を検討する臨床試験

6.2.7.1 肝機能障害が ENCO の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-3: 818-101 試験<2011 年 1 月～2011 年 12 月>)

健康成人及び軽度 (Child-Pugh 分類 A) の肝機能障害を有する患者 13 例 (それぞれ 6 及び 7 例、うち、PK 解析対象はそれぞれ 6 及び 6 例) を対象に、ENCO の PK に及ぼす肝機能障害の影響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。用法・用量は、ENCO 50 mg を単回経口投与することとされ、血漿中 ENCO 濃度が検討された。

ENCO の PK パラメータは表 39 のとおりであった。健康成人に対する軽度の肝機能障害を有する患者における血漿タンパク非結合形 ENCO の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.21 [0.901, 1.64] 及び 1.55 [1.05, 2.30] であった。

表 39 肝機能障害の重症度別の ENCO の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	測定対象	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
正常	結合形+非結合形	6	517±192	1.50 (1.00, 3.00)	2,060±652	5.62±4.47	26.0±6.82
	非結合形	6	35.1±13.2	—	139±36.7	—	382±97.7
軽度	結合形+非結合形	6	498±132	1.50 (1.00, 2.00)	2,730±1,410	5.72±2.29	21.6±7.95
	非結合形	6	41.7±10.6	—	231±121	—	258±96.5

算術平均値±標準偏差、*: 中央値 (範囲)、結合形: 血漿タンパク結合形 ENCO、非結合形: 血漿タンパク非結合形 ENCO、—: 算出せず

6.2.7.2 肝機能障害が BINI の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-2: A2104 試験<2014 年 3 月～2016 年 8 月>)

健康成人、並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害⁴¹⁾ を有する患者 27 例 (それぞれ 10、6、6 及び 5 例、うち、PK 解析対象はそれぞれ 10、6、6 及び 5 例) を対象に、BINI の PK に及ぼす肝機能障害の影響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。用法・用量は、健康成人、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に BINI 45 mg を単回経口投与、重度の肝機能障害を有する患者に BINI 15 mg を単回経口投与することとされ、血漿中 BINI 濃度が検討された。

BINI の PK パラメータは表 40 のとおりであった。健康成人に対する①軽度、②中等度及び③重度の肝機能障害を有する患者における血漿タンパク非結合形 BINI の DN C_{max} 及び DN AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.28 [0.838, 1.95] 及び 1.22 [0.834, 1.79]、②2.63 [1.62, 4.26] 及び 3.80 [2.46, 5.88] 並びに③2.68 [1.66, 4.35] 及び 3.48 [2.25, 5.39] であった。

⁴¹⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

表 40 肝機能障害の重症度別の BINI の PK パラメータ

肝機能障害の重症度	用量 (mg)	測定対象	n	C _{max} (ng/mL)	DN C _{max} (ng/mL/mg)	t _{max} * (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	DN AUC _{last} (ng・h/mL/mg)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
正常	45	結合形＋非結合形	10	370±142	8.22±3.16	1.00 (0.500, 3.00)	1,960±495	43.5±11.0	12.9±2.66	23.9±6.32
		非結合形	10	14.4±5.01	0.319±0.111	1.00 (0.500, 3.00)	76±18.2	1.69±0.404	—	610±148
軽度	45	結合形＋非結合形	6	387±140	8.59±3.12	0.500 (0.500, 1.00)	1,970±419	43.7±9.32	12.4±2.26	23.0±4.29
		非結合形	6	20.3±13.6	0.451±0.302	0.500 (0.500, 1.00)	102±61.5	2.26±1.37	—	528±207
中等度	45	結合形＋非結合形	6	463±86	10.3±1.91	1.25 (0.500, 3.00)	3,590±979	79.7±21.7	10.8±3.80	13.2±3.39
		非結合形	4	39.1±19.3	0.869±0.430	1.25 (0.500, 3.00)	340±272	7.55±6.04	—	180±83.7
重度	15	結合形＋非結合形	5	183±35.3	12.2±2.35	1.50 (1.00, 3.00)	1,380±386	92.0±25.7	12.1±5.55	11.4±3.57
		非結合形	4	12.6±4.18	0.838±0.279	1.25 (1.00, 2.00)	91.5±34.7	6.10±2.31	—	184±87.3

算術平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）、結合形：血漿タンパク結合形 BINI、非結合形：血漿タンパク非結合形 BINI、—：算出せず

6.2.8 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

申請者は、以下の検討結果を踏まえると、臨床使用時において、ENCO が QT/QTc 間隔延長を引き起こす可能性がある一方、BINI が QT/QTc 間隔延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 国際共同第 I 相試験（X2101 試験）の結果に基づき、血漿中 ENCO 濃度と Δ QTcF との関連について検討された。その結果、線形混合効果モデルを用いた検討において、定常状態の平均 C_{max} における Δ QTcF の 90%CI の上限値は、ENCO 300 及び 450 mg を QD で投与した際にそれぞれ 17.2 及び 18.8 ms と推定された。また、ENCO 450 mg を QD で投与した際の Δ QTcF の 90%CI の上限値（実測値）は、第 1 サイクルの第 1 及び 15 日目の投与 2 時間後において、それぞれ 16.2 及び 26.5 ms であった。
- 国際共同第 III 相試験（B2301 試験）、海外第 I b/II 相試験（X2110 試験）及び海外第 II 相試験（X2109 試験）の結果に基づき、血漿中 ENCO 濃度及び血漿中 BINI 濃度と Δ QTcF との関連について検討された。その結果、線形混合効果モデルを用いた検討において、ENCO 450 mg を QD 及び BINI 45 mg を BID で併用投与した際に、定常状態の投与 1.5 時間後における Δ QTcF の 90%CI の上限値は、ENCO 及び BINI のモデルにおいて、それぞれ 6.82 及び 6.58 ms と推定された。また、定常状態における投与 1.5 時間後の Δ QTcF の 90%CI の上限値の実測値は、16.6 ms であった。
- 国内第 I 相試験（X1101 試験）、国際共同第 III 相試験（A2301 試験）、海外第 I 相試験（A2101J 試験、162-111 試験、162-0601 試験及び 162-0602 試験）及び海外第 II 相試験（X2201 試験）の結果に基づき、血漿中 BINI 濃度と Δ QTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、BINI 45 mg を BID で経口投与した際の平均 C_{max} における、 Δ QTcF の 90%CI の上限値は 4.10 ms となることが推定された。

6.2.9 PPK 解析

6.2.9.1 ENCO

国際共同第Ⅰ相試験（X2101 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）、海外第Ⅰ相試験（162-105 試験）、海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（X2110 試験）及び海外第Ⅱ相試験（X2109 試験）で得られた ENCO の PK データ（701 例、5,326 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：Phoenix NLME Version 6）。なお、ENCO の PK は 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析において検討された PK パラメータ及び共変量は表 41 のとおりであった。

表 41 検討された共変量

PK パラメータ	共変量
CL/F	体重、年齢、eGFR、AST、ALT、ビリルビン、アルブミン、総タンパク、性別、人種、民族、腎機能障害*1、肝機能障害*2、疾病（健康成人又は癌患者）、ECOG PS、LDH、投与量、CYP3A 阻害剤（併用なし若しくは弱い、中程度又は強い）及び BINI の併用の有無
V/F	体重、年齢、eGFR、AST、ALT、ビリルビン、アルブミン、総タンパク、性別、人種、民族、腎機能障害*1、肝機能障害*2、疾病（健康成人又は癌患者）、ECOG PS、LDH、投与量及び BINI の併用の有無
ka、CL2/F 及び V2/F	性別、人種、民族、腎機能障害*1、肝機能障害*2、疾病（健康成人又は癌患者）、ECOG PS 及び BINI の併用の有無

*1：eGFR が 90 mL/min/1.73 m² 以上では正常、60 mL/min/1.73 m² 以上 89 mL/min/1.73 m² 以下では軽度、30 mL/min/1.73 m² 以上 59 mL/min/1.73 m² 以下では中等度、15 mL/min/1.73 m² 以上 29 mL/min/1.73 m² 以下では重度と分類された、*2：NCL-ODWG 基準に基づき分類された

①CL/F 及び②V/F に対する有意な共変量として、それぞれ①疾病（健康成人又は癌患者）、ECOG PS、強い及び中程度の CYP3A 阻害剤の併用、eGFR、総タンパク、ビリルビン、LDH 及び体重、並びに②年齢及び体重が選択された。各共変量が ENCO の CL/F 及び V/F に及ぼす影響については、いずれも CL/F 及び V/F の個体間変動（それぞれ 32.1 及び 128.3%）の範囲内であったこと等から、当該共変量が ENCO の PK に及ぼす影響は限定的である、と申請者は説明している。

6.2.9.2 BINI

国内第Ⅰ相試験（X1101 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（A2301 試験）、海外第Ⅰ相試験（A2101J 試験、162-0602 試験及び 162-111 試験）及び海外第Ⅱ相試験（X2201 試験）で得られた BINI の PK データ（601 例、5,565 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：Phoenix NLME Version 6）。なお、BINI の PK は、1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL/F 及び②V/F に対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、性別、肝機能障害⁴¹⁾、腎機能障害⁴²⁾、総ビリルビン、総タンパク及び疾病（健康成人又は癌患者）並びに②体重、年齢、性別及びアルブミンが検討された。その結果、①CL/F 及び②V/F に対する有意な共変量として、それぞれ①年齢、性別、腎機能障害、総ビリルビン及び疾病（健康成人又は癌患者）並びに②体重、年齢、性別及びアルブミンが選択された。各共変量が BINI の CL/F 及び V/F に及ぼす影響については、いずれも概ね CL/F 及び V/F の個体間変動（それぞれ 33 及び 24%）の範囲内であったことから、当該共変量が BINI の PK に及ぼす影響は限定的である、と申請者は説明している。

⁴²⁾ CrCL 値に基づき分類された。

6.2.9.3 ENCO/BINI

国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）、海外第Ⅰ相試験（162-105 試験）、海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（X2110 試験）及び海外第Ⅱ相試験（X2109 試験）で得られた BINI の PK データ（428 例、3,130 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：Phoenix NLME Version 6）。なお、BINI の PK は、0 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、BINI の PPK 解析（6.2.9.2 参照）で構築されたモデルが用いられ、①CL/F 及び②V/F に対する共変量として、それぞれ①体重、ENCO との併用及びアルブミン、並びに②疾病（健康成人又は癌患者）が検討された。その結果、最終モデルにおいて、BINI の PPK 解析で選択された共変量（6.2.9.2 参照）に加え、①CL/F 及び②V/F に対して、それぞれ①体重、ENCO との併用及びアルブミン、並びに②疾病（健康成人又は癌患者）の影響が組み込まれた。

申請者は、上記の結果に基づき、BINI の CL/F 及び V/F に及ぼす共変量の影響について、以下のよう

- ①ENCO との併用、性別、腎機能障害、年齢、総ビリルビン、アルブミン及び体重並びに②性別及び年齢が、それぞれ①CL/F 及び②V/F に及ぼす影響は、いずれも概ね CL/F 及び V/F の個体間変動（それぞれ 22.8 及び 21.4%）の範囲内であったことから、当該共変量が BINI の PK に及ぼす影響は限定的である。
- 体重が解析対象集団の 5%点（54 kg）及び 95%点（111.85 kg）である患者の V/F は、体重が基準値（78 kg）の患者と比較して、それぞれ 26%低値及び 34.4%高値であることが推定された。当該結果は、BINI の分布容積（V/F 及び V₂/F はそれぞれ 107 及び 185 L）がヒトの総体液量よりも大きいと推定されたこと、並びに総体液量及び組織量が体重に依存することに起因したと考える。
- アルブミンが解析対象集団の 5%点（49 g/L）及び 95%点（33 g/L）である患者の V/F は、基準値（43 g/L）の患者と比較して、それぞれ 15%低値及び 39.1%高値であることが推定された。当該結果は、海外第Ⅰ相試験（A2104 試験）の健康成人並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者において、ベースラインのアルブミン濃度がそれぞれ 43.6、41.8、27.5 及び 29.4 g/L、並びに BINI の血漿タンパク非結合率が 3.93、4.88、8.63 及び 6.65%であったことを考慮すると、ベースラインのアルブミン濃度の低下に伴い BINI の血漿タンパク非結合率が増加することに起因したと考える。
- 健康成人の CL/F 及び V/F は、癌患者と比較して、それぞれ 37.2 及び 189%高値であることが推定されたものの、BINI の投与対象は癌患者のみであることから、当該影響の臨床的意義はないと考える。

6.2.10 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.10.1 ENCO

6.2.10.1.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）から得られたデータに基づき、ENCO 群を ENCO の定常状態における曝露量（C_{max}、AUC 及びトラフ濃度）の中央値⁴³⁾以上の患者と中央値以下の患者でそれぞれ 2 群に分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、VEB 群及び ENCO の各曝露量群の PFS が推定された。その結果、ENCO の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

⁴³⁾ 定常状態における C_{max}、AUC 及びトラフ濃度は、PPK 解析（6.2.9 参照）により、それぞれ 1,960 ng/mL、8.19 µg・h/mL 及び 4.69 ng/mL と推定された。

6.2.10.1.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第Ⅰ相試験（X2101 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）、海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（X2110 試験）及び海外第Ⅱ相試験（X2109 試験）から得られたデータに基づき、ENCO の曝露量⁴⁴⁾（ $C_{\max}$ 、AUC 及びトラフ濃度）と、ALT 上昇、並びに Grade 2 以上の手掌・足底発赤知覚不全症候群、発熱及び下痢⁴⁵⁾ の発現率との関連について、ロジスティック回帰分析を用いて検討された。その結果、ENCO の曝露量と上記の有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.10.2 BINI

6.2.10.2.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（A2301 試験）から得られたデータに基づき、BINI の曝露量⁴⁴⁾（ $C_{\max}$ 及び AUC）の四分位点で BINI 群を 4 群に分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、BINI の各曝露量群の PFS が推定された。その結果、 $C_{\max}$ 及び AUC の上昇に伴い、PFS が延長する傾向が認められた。

6.2.10.2.2 曝露量と安全性との関連

国内第Ⅰ相試験（X1101 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（A2301 試験）、海外第Ⅰ相試験（162-111 試験）及び海外第Ⅱ相試験（X2201 試験）から得られたデータに基づき、BINI の定常状態における曝露量⁴⁴⁾（ $C_{\max}$ 、AUC 及びトラフ濃度）と、網膜障害、Grade 3 及び 4 の CK 上昇並びに Grade 2 以上の左室駆出率⁴⁶⁾ の発現率との関連について、ロジスティック回帰分析を用いて検討された。その結果、BINI の曝露量と上記の有害事象の発現率との間に以下の有意な関連が認められた。

- $C_{\max}$ の上昇に伴い、網膜障害の発現率が増加することが示唆された。
- $C_{\max}$ 、AUC 及びトラフ濃度の上昇に伴い、Grade 3 及び 4 の CK 上昇の発現率が増加することが示唆された。

6.2.10.3 ENCO/BINI

国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）の ENCO/BINI 群から得られたデータに基づき、ENCO 及び BINI の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.10.3.1 曝露量と有効性との関連

曝露量と有効性との関連について、以下の検討が行われた。

- ENCO の定常状態における曝露量（ $C_{\max}$ 、AUC 及びトラフ濃度）の中央値⁴⁷⁾ 以上の患者と中央値以下の患者で ENCO/BINI 群を 2 群に分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、VEM 群及び ENCO の各曝露量群の PFS が推定された。その結果、ENCO の曝露量と PFS との間に明確な関連は認められなかった。

⁴⁴⁾ PPK 解析（6.2.9 参照）により推定された。

⁴⁵⁾ 解析対象の有害事象は、雌雄サルを用いた ENCO の反復投与毒性試験、臨床試験の成績等を参考に選択された。

⁴⁶⁾ 解析対象の有害事象は、臨床試験の成績等を参考に選択された。

⁴⁷⁾ 定常状態における $C_{\max}$ 、AUC 及びトラフ濃度は、PPK 解析（6.2.9 参照）により、それぞれ 2,550 ng/mL、10.7 µg・h/mL 及び 6.32 ng/mL と推定された。

- BINI の定常状態における曝露量 ($C_{\max}$ 、AUC 及びトラフ濃度) の中央値⁴⁸⁾ 以上の患者と中央値以下の患者で ENCO/BINI 群を 2 群に分割し、Kaplan-Meier 法を用いて、VEM 群及び BINI の各曝露量群の PFS が推定された。その結果、定常状態における $C_{\max}$ 、AUC 及びトラフ濃度の上昇に伴い、PFS が延長する傾向が認められた。

6.2.10.3.2 曝露量と安全性との関連

曝露量と安全性との関連について、以下の検討が行われた。

- ENCO の定常状態における曝露量⁴⁴⁾ ($C_{\max}$ 、AUC 及びトラフ濃度) と ALT 上昇、並びに Grade 2 以上の手掌・足底発赤知覚不全症候群、発熱及び下痢の発現率との関連について、ロジスティック回帰分析を用いて検討された。その結果、ENCO の曝露量と上記の有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。
- BINI の定常状態における曝露量⁴⁴⁾ ($C_{\max}$ 、AUC 及びトラフ濃度) と ALT 上昇、並びに Grade 2 以上の手掌・足底発赤知覚不全症候群、発熱及び下痢の発現率との関連について、ロジスティック回帰分析を用いて検討された。その結果、定常状態における $C_{\max}$ 、AUC 及びトラフ濃度の増加に伴い、Grade 2 以上の手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現率が低下することが示唆された。

6.2.11 PK の国内外差

6.2.11.1 ENCO

申請者は、以下の点等を考慮すると、ENCO 単独投与及び ENCO/BINI 投与時の ENCO の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 国際共同第 I 相試験 (X2101 試験) で得られた ENCO 300 mg を単独投与した際の ENCO の PK パラメータに日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと (表 42)。
- 国際共同第 III 相試験 (B2301 試験) 及び海外第 I b/II 相試験 (X2110 試験) で得られた BINI 45 mg と ENCO 450 mg を併用投与した際の ENCO の PK パラメータに日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと (表 42)。

表 42 第 1 サイクルにおける ENCO の PK パラメータ

		試験名	測定日 (日)	n	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC _{24h} (ng・h/mL)
ENCO 単独	日本人	X2101 試験	1	4	5,290±2,030	31,300±25,800
			15	3	2,180±936	8,210±4,760
	外国人	X2101 試験	1	5	3,520±1,260	20,900±5,460
			15	4	3,040±926	11,000±4,230
ENCO/BINI	日本人	B2301 試験	1	3	9,670±5,370	47,700±19,700
			15	2	3,610、4,320	12,500、13,700
	外国人	X2110 試験*	1	12	6,850±2,520	30,900±13,800
			15	10	3,910±2,040	13,600±6,370

算術平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、*: 第 I /b 相部分と第 II 相部分を併合した結果

6.2.11.2 BINI

申請者は、以下の点等を考慮すると、BINI 単独投与及び ENCO/BINI 投与時の BINI の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

⁴⁸⁾ 定常状態における $C_{\max}$ 、AUC 及びトラフ濃度は、PPK 解析 (6.2.9 参照) により、それぞれ 601 ng/mL、2.21 µg・h/mL 及び 34.9 ng/mL と推定された。

- 国内第Ⅰ相試験（X1101 試験）及び海外第Ⅱ相試験（X2201 試験）で得られた BINI 45 mg を単独投与した際の PK パラメータ（6.2.2.1 及び 6.2.2.4 参照）について、第 1 日目において日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと。また、第 15 日目の $C_{\max}$ 及び AUC_{τ} は外国人患者と比較して日本人患者で高値を示す傾向が認められたものの、 $C_{\max}$ 及び AUC_{τ} の範囲（日本人：538～1,350 ng/mL 及び 2,570～5,510 ng・h/mL、外国人：132.0～860.0 ng/mL 及び 972～2,943 ng・h/mL）は重なっていたこと等を考慮すると、第 15 日目においても日本人患者と外国人患者との間で BINI の PK に明確な差異は認められなかったと考えること。
- 国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）及び海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（X2110 試験）で得られた BINI 45 mg と ENCO 450 mg を併用投与した際の BINI の PK パラメータに日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと（表 43）。

表 43 第 1 サイクルにおける BINI の PK パラメータ

	試験名	測定日 (日)	n	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{12h} (ng・h/mL)
日本人	B2301 試験	1	3	1,440±1,060	5,110±2,660
		15	2	736、1,190	2,250、4,170
外国人	X2110 試験*1	1	12	852±416	2,760±1,590*2
		15	11	669±291	2,430±875

算術平均値±標準偏差（n=2 の場合は個別値）、*1：第Ⅰ/b 相部分と第Ⅱ相部分を併合した結果、*2：n=10

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、ENCO 及び BINI の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する ENCO の投与について

申請者は、①軽度及び②中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する ENCO の投与について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 海外第Ⅰ相試験（818-101 試験）において、健康成人と比較して、軽度の肝機能障害を有する患者で血漿タンパク非結合形 ENCO の曝露量（ $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} ）は増加した（6.2.7.1 参照）。しかしながら、国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）のパート 1、海外第Ⅱ相試験（X2109 試験）及び海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（X2110 試験）の併合解析において、ENCO を申請用法・用量で投与した際に、肝機能が正常の患者（250 例）及び軽度の肝機能障害⁴¹⁾を有する患者（22 例）における（i）全有害事象及び（ii）Grade 3 以上の有害事象の発現率は、それぞれ（i）98.8 及び 100%、並びに（ii）57.6 及び 63.6%であったこと等を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者に対して ENCO の用量を調節する必要はないと考える。
- ② 下記の点を考慮すると、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対しては、ENCO を慎重に投与する必要があると考える。
 - ENCO の消失には主に肝代謝が寄与すること（6.2.1.2 参照）から、軽度の肝機能障害を有する患者と比較して、中等度以上の肝機能障害を有する患者において ENCO の曝露量が上昇する可能性があること。
 - 中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して ENCO を申請用法・用量で投与した経験は限定的であること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度の肝機能障害を有する患者において、血漿タンパク非結合形 ENCO の曝露量が増加することが示されたこと（6.2.7.1 参照）等を考慮すると、肝機能障害を有する患者に対して ENCO を投与する場合には、ENCO の減量が必要となる可能性がある。したがって、海外第 I 相試験（818-101 試験）で得られた ENCO の PK に及ぼす肝機能障害の影響について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した（7.R.5 参照）。

- 肝機能障害患者では、ENCO の血中濃度が上昇するとの報告があるため、ENCO の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

6.R.2 ENCO と CYP3A 阻害剤との併用投与について

申請者は、ENCO と①強い及び中程度の CYP3A 阻害剤、並びに②弱い CYP3A 阻害剤との併用投与について、それぞれ以下のように説明している。

- ① ENCO 単独投与時に対する強い又は中程度の CYP3A 阻害剤併用投与時における ENCO の AUC_{inf} の比（6.2.4.1 参照）を踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意において、強い又は中程度の CYP3A 阻害剤と併用投与する場合には、ENCO の開始用量をそれぞれ 150 又は 250 mg に減量する旨を注意喚起することが適切と考える。
- ② 国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）のパート 1、海外第Ⅱ相試験（X2109 試験）及び海外第 I b/Ⅱ相試験（X2110 試験）の併合解析において、ENCO を申請用法・用量で投与した際に、弱い CYP3A 阻害剤併用例（48 例）及び非併用例（197 例）における（i）全有害事象及び（ii）Grade 3 以上の有害事象の発現率は、それぞれ（i）97.9 及び 99.0%、並びに（ii）66.7 及び 52.3%であったこと等を考慮すると、弱い CYP3A 阻害剤との併用投与について、注意喚起は不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP3A 阻害剤との併用投与により ENCO の曝露量が増加することが示されたこと（6.2.4.1 参照）等を考慮すると、CYP3A 阻害剤と併用投与する場合には、CYP3A 阻害の程度にかかわらず、ENCO の減量が必要となる可能性がある。しかしながら、ENCO の用量調節を行った際の有効性及び安全性を検討した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、CYP3A 阻害剤と併用投与する場合の ENCO の至適用量については不明であると考え。したがって、海外第 I 相試験（818-105 試験）で得られた ENCO の PK に及ぼす CYP3A 阻害剤の影響について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、CYP3A 阻害剤との併用投与については可能な限り避け、やむを得ず併用投与する場合には、ENCO の減量を考慮するとともに、ENCO の投与期間中は患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分に注意する必要があると判断した。

6.R.3 肝機能障害を有する患者に対する BINI の投与について

申請者は、①軽度及び②中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する BINI の投与について、それぞれ以下のように説明している。

- ① 国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）のパート 1、海外第Ⅱ相試験（X2109 試験）及び海外第 I b/Ⅱ相試験（X2110 試験）の併合解析において、BINI を申請用法・用量で投与した際に、肝機能が正常の

患者（250 例）及び軽度の肝機能障害を有する患者（22 例）における（i）全有害事象及び（ii）Grade 3 以上の有害事象の発現率は、それぞれ（i）98.8 及び 100%、並びに（ii）57.6 及び 63.6%であったことを考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者に対して BINI の用量を調節する必要はないと考える。

- ② PPK 解析の最終モデル（6.2.9.3 参照）を用いて、海外第 I 相試験（A2104 試験）の結果から肝機能障害が BINI の PK に及ぼす影響を検討した結果、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に BINI 15 mg を投与した際の血漿タンパク非結合形 BINI の AUC（それぞれ 182 及び 176 ng・h/mL）は、健康成人に BINI 45 mg を投与した際の血漿タンパク非結合形 BINI の AUC（154 ng・h/mL）に相当すると推定されたこと等から、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する BINI の用法・用量を 15 mg BID 投与と設定する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

軽度の肝機能障害を有する患者については、上記の申請者の説明を了承した。

中等度以上の肝機能障害を有する患者において、血漿タンパク非結合形 BINI の曝露量が増加することが示されたこと（6.2.7.2 参照）等を考慮すると、当該患者に対して BINI を投与する場合には、BINI の減量が必要となる可能性がある。しかしながら、肝機能障害を有する患者に対して BINI の用量調節を行った際の有効性及び安全性を検討した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、肝機能障害を有する患者に対する BINI の至適用量については不明である。したがって、海外第 I 相試験（A2104 試験）で得られた BINI の PK に及ぼす肝機能障害の影響について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した（7.R.5 参照）。

- 中等度以上の肝機能障害患者では、BINI の血中濃度が上昇するとの報告があるため、BINI の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 44 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第 I 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 2 試験、海外第 I 相試験 15 試験、海外第 I b/II 相試験 1 試験及び海外 II 相試験 3 試験の計 23 試験が提出された。

表 44 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	登録例数	用法・用量の概略*1	主な 評価項目
評価	国内	X1101	I	進行固形癌患者	21 ①14 ②7	① 第1日目に BINI 15 mg を QD、 第2日目から BINI 30 又は 45 mg を BID で経口投与 ② BINI 45 mg を BID で経口投与	PK 忍容性 安全性
	国際 共同	X2101	I	BRAF V600 変異を 有する進行固形癌患 者	107 ①54 ②53	① ENCO 50、100、150、200、300、 450、550 若しくは 700 mg を QD、 又は 75、100 若しくは 150 mg を BID で経口投与 ② 第1日目から第14日目まで ENCO 300 mg を QD で経口投 与、第15日目より 450 mg を QD で経口投与	PK 忍容性 安全性
		B2301	III	BRAF V600 変異を 有する根治切除不能 な悪性黒色腫患者	パート1 577 ①192 ②194 ③191 パート2 344 ①258 ②86	パート1： ① ENCO 450 mg を QD 及び BINI 45 mg を BID で経口投与 ② ENCO 300 mg を QD で経口投与 ③ VEM 960 mg を BID で経口投与 パート2： ① ENCO 300 mg を QD 及び BINI 45 mg を BID で経口投与 ② ENCO 300 mg を QD で経口投与	有効性 安全性
		A2301	III	NRAS Q61 変異を有 する根治切除不能な 悪性黒色腫患者	402 ①269 ②133	① BINI 45 mg を BID で経口投与 ② DTIC 1,000 mg/m ² を Q3W で静 脈内投与	有効性 安全性
	海外	A2101	I	健康成人	4	¹⁴ C 標識した ENCO 100 mg を単回 経口投与	PK
		A2101J	I	健康成人	37	2 種類の BINI*2 45 mg をクロスオ ーバーで単回経口投与	PK 安全性
		A2102	I	健康成人	6	¹⁴ C 標識した BINI 45 mg を単回経 口投与	PK
		A2103	I	健康成人	12	絶食後、低脂肪食又は高脂肪食摂 取後に BINI 45 mg をクロスオー バーで単回経口投与	PK
		A2104	I	健康成人及び肝機能 障害を有する患者	27	BINI 15 mg 又は 45 mg を単回経口 投与	PK 安全性 忍容性
		A2105	I	健康成人	15	ミダゾラムとの併用で、BINI 30 mg を BID で経口投与	PK
		162-0601	I	健康成人	25 ①20 ②5	① BINI 5、10、20、30 又は 40 mg を単回経口投与 ② プラセボを単回経口投与	PK 安全性 忍容性
		162-0602	I	健康成人	50 ①38 ②12	① BINI 5、10、20、40 若しくは 60 mg を QD、40 mg を BID で経口 投与、又は 80 mg を単回経口投 与 ② プラセボを QD 若しくは BID、 又は単回経口投与	PK 安全性 忍容性
		162-104	I	健康成人	12	BINI 40 mg (錠剤及び ¹⁴ C 標識 剤) をクロスオーバーで単回経口投与 *3	PK
		162-105	I	健康成人	30 ①15 ②15	① ENCO 300 mg を単回投与後、ラ ベプラゾールとの併用で ENCO 100 mg を単回経口投与 ② ラベプラゾールとの併用で、 BINI 45 mg を単回経口投与	PK

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略*1	主な 評価項目
		162-106	I	健康成人及び腎機能障害を有する患者	12	BINI 45 mg を単回経口投与	PK
		818-101	I	健康成人及び肝機能障害を有する患者	13	ENCO 50 mg を単回経口投与	PK
		818-102	I	健康成人	40	絶食後又は高脂肪食摂取後に ENCO 100 mg をクロスオーバーで単回経口投与	PK 安全性 忍容性
		818-105	I	健康成人	32 ①16 ②16	① posaconazole (本邦未承認) との併用又は非併用で、ENCO 50 mg をクロスオーバーで単回経口投与 ② ジルチアゼムとの併用又は非併用で、ENCO 50 mg をクロスオーバーで単回経口投与	PK
		162-111	I	進行固形癌患者	93 ①19 ②74	① BINI 30、45、60 又は 80 mg を第 1 日目に QD、第 2 日目から BID で経口投与 ② BINI 45 又は 60 mg を BID で経口投与	PK 忍容性 安全性
		X2110	I b/II	第 I b 相パート： BRAF V600 変異を有する進行固形癌患者 第 II 相パート： BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者又は治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	第 I b 相パート： 47 第 II 相パート： 79	第 I b 相パート： ENCO 50、100、200、400、450、600 又は 800 mg を QD 及び BINI 45 mg を BID で経口投与 第 II 相パート： ENCO 450 又は 600 mg を QD 及び BINI 45 mg を BID で経口投与	PK 忍容性 安全性 有効性
		X2102	II	BRAF 阻害剤による治療歴のない BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	15 ①15 ② 1	① ENCO 300 mg を QD で経口投与 ② ENCO 450 mg を QD 及び BINI 45 mg を BID で経口投与	有効性 安全性
		X2109	II	BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	158	ENCO 450 mg を QD 及び BINI 45 mg を BID で経口投与	有効性 安全性
		X2201	II	BRAF V600 変異又は NRAS 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者	183	BINI 45 又は 60 mg を BID で経口投与	有効性 安全性

*1：A2101J、162-104、818-102 及び 818-105 試験では 7 日間以上、A2103 試験では 8 日間以上の休薬期間を設定し、クロスオーバー投与することされた、*2：Array 社提供と Novartis 社提供の錠剤が用いられた、*3：BINI は 8 時間以上の絶食後又は高脂肪食後、プラセボは 8 時間以上の絶食後に投与された

各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、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人、又は腎機能障害若しくは肝機能障害を有する患者を対象とした以下の臨床薬理試験 14 試験が提出され（6.1 及び 6.2 参照）、当該試験において治験薬投与期間中の死亡は認められなかった。

- 7.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.1-4：A2101 試験＜20 年 月～月＞）
- 7.1.1.2 海外第 I 相試験（CTD5.3.1.2-1：A2101J 試験＜20 年 月～月＞）
- 7.1.1.3 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.1-3：A2102 試験＜20 年 月～月＞）
- 7.1.1.4 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.4-3：A2103 試験＜20 年 月～月＞）
- 7.1.1.5 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.3-2：A2104 試験＜2014 年 3 月～2016 年 8 月＞）
- 7.1.1.6 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.4-4：A2105 試験＜20 年 月～20 年 月＞）
- 7.1.1.7 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.1-1：162-0601 試験＜20 年 月～月＞）
- 7.1.1.8 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.1-2：162-0602 試験＜20 年 月～20 年 月＞）
- 7.1.1.9 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.4-1：162-104 試験＜20 年 月～月＞）
- 7.1.1.10 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.4-2：162-105 試験＜20 年 月～20 年 月＞）
- 7.1.1.11 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.3-1：162-106 試験＜20 年 月～月＞）
- 7.1.1.12 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.3-3：818-101 試験＜20 年 月～20 年 月＞）
- 7.1.1.13 海外第 I 相試験（CTD5.3.1.1-1：818-102 試験＜20 年 月～月＞）
- 7.1.1.14 海外第 I 相試験（CTD5.3.3.4-5：818-105 試験＜20 年 月～月＞）

7.1.2 国内臨床試験

- 7.1.2.1 国内第 I 相試験（CTD5.3.3.2-2：X1101 試験＜2011 年 11 月～実施中〔データカットオフ日：2014 年 2 月 10 日〕＞）

進行固形癌患者⁴⁹⁾を対象（目標症例数：用量漸増パート 6 例以上、拡大パート 6 例以上）に、BINI の忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、用量漸増パートでは BINI 30 又は 45 mg を BID で経口投与⁵⁰⁾、拡大パートでは BINI 45 mg を BID で経口投与⁵⁰⁾し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 21 例（用量漸増パート 14 例、拡大パート 7 例）全例に BINI が投与され、安全性の解析対象とされた。

用量漸増パートの各コホートの第 1 サイクル 28 日間が DLT 評価期間とされた。その結果、用量漸増パートにおいて、BINI 45 mg 群の 2/8 例（Grade 2 の網膜色素上皮剥離 2 例⁵¹⁾）に DLT が認められた。ベイズモデルによる推定、安全性及び PK パラメータを考慮して、45 mg BID が MTD と決定された。

安全性について、BINI 投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

⁴⁹⁾ 拡大パートにおいては *KRAS* 遺伝子が野生型又は *NRAS* 遺伝子若しくは *BRAF* 遺伝子変異を有する進行固形癌患者（膀胱癌を除く）が組み入れられ、膀胱癌患者は当該変異の有無を問わず組み入れられた。

⁵⁰⁾ 第 1 サイクルでは、投与サイクル初日に BINI 15 mg が単回経口投与された。

⁵¹⁾ いずれも第 1 サイクルに発症したため、30 mg BID に減量して投与が再開されたが、Grade 2 の網膜色素上皮剥離の再発が認められたため、DLT として扱うこととされた。

7.1.3 国際共同臨床試験

7.1.3.1 国際共同第Ⅰ相試験 (CTD5.3.3.2-4 : X2101 試験<2011年9月～実施中 [データカットオフ日 : 2014年8月18日] >)

BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫又は CRC 患者⁵²⁾を対象 (目標症例数 : 用量漸増パート 72 例、拡大パート 21 例) に、ENCO の忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 7 カ国、13 施設で実施された。

用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、用量漸増パートでは ENCO 50、100、150、200、300、450、550 若しくは 700 mg を QD 又は 75、100 若しくは 150 mg を BID で経口投与、拡大パートでは ENCO 300 mg を QD 又は段階的用量群⁵³⁾として ENCO 300 mg を QD で投与開始され、忍容性がある場合に 450 mg に増量⁵⁴⁾して QD で経口投与された。ENCO は、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 107 例 (用量漸増パート 54 例、拡大パート 53 例) 全例に ENCO が投与され (うち、日本人患者は用量漸増パート 0 例、拡大パート 4 例)、安全性の解析対象とされた。

用量漸増パート及び拡大パートのいずれにおいても、各コホートの第 1 サイクル 28 日間が DLT 評価期間とされた。その結果、用量漸増パートにおいて、100 mg QD 群の 1/9 例 (Grade 3 の手掌・足底発赤知覚不全症候群)、300 mg QD 群の 1/5 例 (Grade 3 の神経痛)、550 mg QD 群の 1/4 例 (Grade 3 の疲労)、700 mg QD 群の 2/2 例 (Grade 3 の下痢、無力症、頭痛、不眠症及び発疹各 1 例 (重複あり))、100 mg BID 群の 1/4 例 (Grade 3 の顔面不全麻痺及び錯乱状態)、150 mg BID 群の 1/3 例 (Grade 3 の筋骨格痛、頸部痛及び神経痛) に DLT が認められ、450 mg QD が MTD と決定された。拡大パートにおいて、MTD とされた 450 mg QD 群に登録された最初の患者 10/34 例 (悪性黒色腫 7 例、CRC 3 例) に DLT が認められたことから、300 mg QD が RP2D と決定された。なお、拡大パート全体において、12/53 例 (悪性黒色腫 9 例、CRC 3 例) に DLT (筋肉痛 7 例、関節痛 6 例、疲労及び不眠症各 3 例、無力症 2 例、急性肺炎、嘔吐、骨痛及び第 7 脳神経麻痺各 1 例 (重複あり)) が認められた。

安全性について、ENCO 投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、用量漸増パートの 50 mg QD 群 1/4 例 (25.0%)、100 mg QD 群 3/10 例 (30.0%)、150 mg QD 群 1/6 例 (16.7%)、200 mg QD 群 1/4 例 (25.0%)、100 mg BID 群 1/5 例 (20.0%)、300 mg QD 群 2/5 例 (40.0%)、150 mg BID 群 1/4 例 (25.0%) 及び 450 mg QD 群 1/6 例 (16.7%)、拡大パートの悪性黒色腫 450 mg QD 群 2/16 例 (12.5%)、CRC 300 mg QD 群 2/6 例 (33.3%) 及び CRC 450 mg QD 群 2/12 例 (16.7%) に認められた。疾患進行による死亡例 (用量漸増パート : 50 mg QD 群 1 例、100 mg QD 群 3 例、150 mg QD 群 1 例、200 mg QD 群 1 例、100 mg BID 群 1 例、300 mg QD 群 1 例、150 mg BID 群 1 例、450 mg QD 群 1 例、拡大パート : 悪性黒色腫 450 mg QD 群 2 例、CRC 300 mg QD 群 2 例、CRC 450 mg QD 群 2 例) を除く患者の死因は、用量漸増パートの 300 mg QD で全身健康状態低下 1 例であり、ENCO との因果関係が否定されなかった (日本人患者における有害事象による死亡は認められなかった)。

7.1.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1-1 : B2301 試験<2013年 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016年5月19日、2016年11月9日] >)

⁵²⁾ 用量漸増パートでは根治切除不能な悪性黒色腫患者、用量拡大フェーズでは根治切除不能な悪性黒色腫患者及び治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者が組み入れられた。

⁵³⁾ 既治療の悪性黒色腫患者のみが登録された。

⁵⁴⁾ 第 1 サイクルの第 14 日目までに、ENCO との因果関係が否定できない臨床的に重大な Grade 3 又は 4 の有害事象が認められなかった場合に、第 15 日目より ENCO 450 mg に増量することとされた。

BRAF V600E 又は V600K 変異を有する⁵⁵⁾ 根治切除不能な悪性黒色腫患者⁵⁶⁾（目標症例数⁵⁷⁾：896 例（パート 1：576 例、パート 2：320 例⁵⁸⁾）を対象に、Combo 450 群、Combo 300 群、ENCO 群及び VEM 群の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 28 カ国、162 施設で実施された。

用法・用量は、パート 1 及びパート 2 でそれぞれ以下のとおりとし、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

＜パート 1＞

- Combo 450 群：ENCO 450 mg を QD 及び BINI 45 mg を BID で経口投与
- ENCO 群：ENCO 300 mg を QD で経口投与
- VEM 群：VEM 960 mg を BID で経口投与

＜パート 2＞

- Combo 300 群：ENCO 300 mg を QD 及び BINI 45 mg を BID で経口投与
- ENCO 群：ENCO 300 mg を QD で経口投与

パート 1 では、登録され無作為化された 577 例（Combo 450 群：192 例、ENCO 群：194 例、VEM 群：191 例）（うち、日本人患者は Combo 450 群：3 例、ENCO 群：3 例、VEM 群：5 例）が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、FAS のうち治験薬が投与されなかった 7 例（Combo 450 群：0 例、ENCO 群：2 例、VEM 群：5 例）を除いた 570 例（Combo 450 群：192 例、ENCO 群：192 例、VEM 群：186 例）（うち、日本人患者は Combo 450 群：3 例、ENCO 群：3 例、VEM 群：5 例）が、安全性の解析対象とされた。

パート 2 では、登録され無作為化された 344 例（Combo 300 群：258 例、ENCO 群：86 例）（うち、日本人患者は Combo 300 群：7 例、ENCO 群：3 例）が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、FAS のうち治験薬が投与されなかった 3 例（Combo 300 群：1 例、ENCO 群：2 例）を除いた 341 例（Combo 450 群：257 例、ENCO 群：84 例）（うち、日本人患者は Combo 300 群：7 例、ENCO 群：3 例）が、安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST v1.1 に基づく中央判定による PFS と設定された。また、試験開始時はパート 1 及びパート 2 の区別は設定されておらず、①Combo 450 群及び VEM 群で 103 件の PFS イベントが観察された時点並びに②ENCO 群及び VEM 群で 302 件の PFS イベントが観察された時点で、①Combo 450 群と VEM 群及び②ENCO 群と VEM 群で主要解析を実施することが計画された。しかしながら、FDA との協議を踏まえて、Combo 300 群が追加され、パート 1 及びパート 2 の 2 部構成に変更されるとともに、ENCO 群についてパート 1 への組入れが終了した後に、パート 2 への組入れが開始され

⁵⁵⁾ 中央検査施設において、BioMérieux 社の THxID BRAF キットにより、BRAF V600E 又は V600K 変異を有することが確認された。

⁵⁶⁾ BRAF 阻害剤及び MEK 阻害剤による治療歴がある患者は除外された。

⁵⁷⁾ 試験開始時点において、目標症例数は 900 例と設定されていたが、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に、DAB/TRA と VEM の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験（Combi-V 試験）（N Engl J Med 2015; 372: 30-9）、及び 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にコビメチニブ/VEM と VEM の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験（co-BRIM 試験）（N Engl J Med 2014; 371: 1867-76）の結果から、目標症例数が 896 例に変更された（治験実施計画書改訂第 3 版（2014 年 11 月 4 日付け））。

⁵⁸⁾ パート 1 として Combo 450 群、ENCO 群及び VEM 群に 1：1：1 で組入れが行われ終了した後に、Combo 300 群：ENCO 群に 3：1 で組入れが開始された。

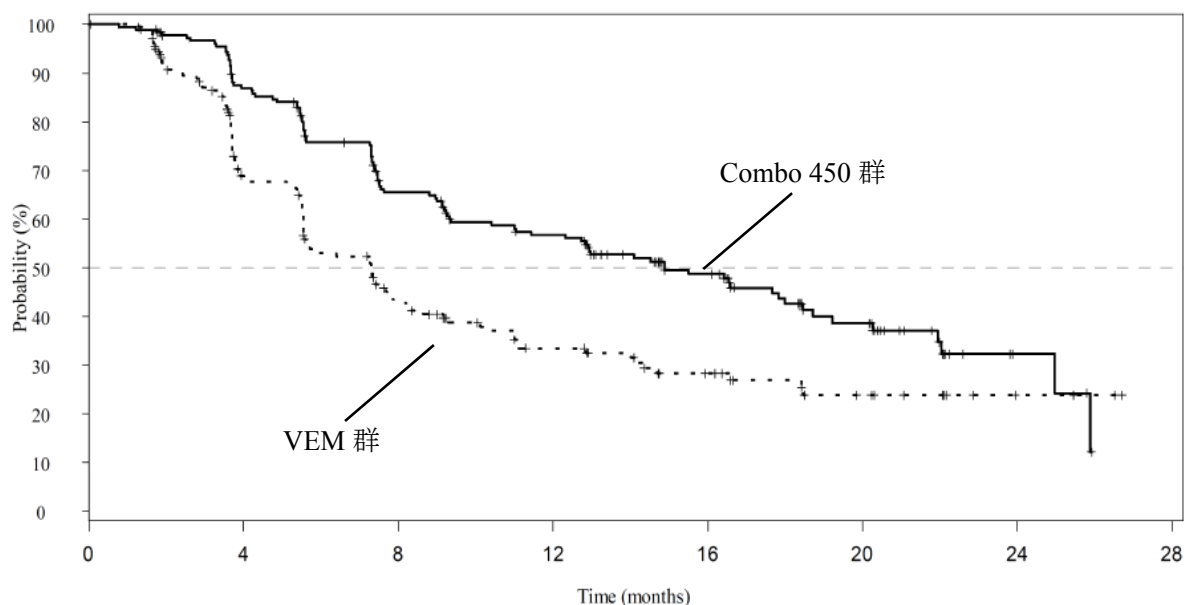
る計画に変更された（治験実施計画書改訂第3版（2014年11月4日付け））。加えて、Combi-V試験及びco-BRIM試験において、BRAF V600変異を有する悪性黒色腫患者を対象としてBRAF阻害剤単独投与と比較してBRAF阻害剤とMEK阻害剤との併用投与の臨床的有用性が示された結果に基づき、主要解析はパート1におけるCombo 450群とVEM群の比較のみに変更され、①Combo 450群及びVEM群で145件のPFSイベント並びに②Combo 450群及びENCO群で191件のPFSイベントが観察された時点で実施することとされた（治験実施計画書改訂第3版（2014年11月4日付け））。

有効性について、PFSの主要解析（2016年5月19日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表45及び図2のとおりであり、中央判定によるPFSのVEM群に対するCombo 450群の優越性が示された。

表45 PFSの主要解析結果（中央判定、FAS、2016年5月19日データカットオフ）

	Combo 450 群	VEM 群
例数	192	191
イベント数 (%)	98 (51.0)	106 (55.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	14.9 [11.0, 18.5]	7.3 [5.6, 8.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.54 [0.41, 0.71]	
p 値 (片側) *2	<0.001	

*1：病期（ⅢB/C及びⅣ（M1a/M1b）、Ⅳ（M1c））及びECOG PS（0、1）を層別因子とした層別Cox回帰、*2：病期（ⅢB/C及びⅣ（M1a/M1b）、Ⅳ（M1c））及びECOG PS（0、1）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（片側）0.025



Combo 450 群	192	151	107	87	57	28	4	0
VEM 群	191	101	56	36	23	13	4	0

図2 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線
（中央判定、FAS、2016年5月19日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、Combo 450群17/192例（8.9%）、Combo 300群25/257例（9.7%）、ENCO群21/276例（7.6%）及びVEM群19/186例（10.2%）に認められた。疾患進行による死亡例（Combo 450群：11例、Combo 300群：21例、ENCO群：19例、VEM群：17例）を除く患者の死因は、Combo 450群で死亡2例、安楽死、多臓器機能不全症候群、脳出血及び自殺既遂各1例、Combo 300群で心膜炎、頭蓋内腫瘍出血、腎機能障害及び心筋梗塞各1例、ENCO群で急性心筋梗塞及び死亡各1例、VEM群で腸敗血症及び肺感染各1例であり、このうち、Combo 450群の

死亡及び自殺既遂各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における有害事象による死亡は認められなかった）。

7.1.3.3 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-3：A2301 試験＜2013 年 7 月～実施中〔データカットオフ日：2015 年 8 月 24 日〕＞）

NRAS Q61 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者（目標症例数：393 例）を対象に、BINI と DTIC との有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 27 カ国、169 施設で実施された。

用法・用量は、BINI 群では BINI 45 mg を BID で経口投与、DTIC 群では DTIC 1,000 mg/m² を Q3W で静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 402 例（BINI 群：269 例、DTIC 群：133 例）（うち、日本人患者は BINI 群：6 例、DTIC 群：1 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、FAS のうち治験薬が投与されなかった 19 例（BINI 群：0 例、DTIC 群：19 例）を除く 383 例（BINI 群：269 例、DTIC 群：114 例）（うち、日本人患者は BINI 群：6 例、DTIC 群：1 例）が、安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST v1.1 に基づく中央判定による PFS と設定された。

有効性について、PFS の最終解析（2015 年 8 月 24 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 46 及び図 3 のとおりであり、中央判定による PFS の DTIC 群に対する BINI 群の優越性が示された。

表 46 PFS の最終解析結果（中央判定、FAS、2015 年 8 月 24 日データカットオフ）

	BINI 群	DTIC 群
例数	269	133
イベント数 (%)	179 (66.5)	88 (66.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	2.83 [2.76, 3.55]	1.51 [1.48, 1.71]
ハザード比 [95%CI] *1	0.62 [0.47, 0.80]	
p 値 (片側) *2	<0.001	

*1：病期（ⅢC 及びⅣ（M1a/M1b）、Ⅳ（M1c））、切除不能又は転移性疾患に対する免疫療法による前治療（あり、なし）及び ECOG PS（0、1）を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2：病期（ⅢC 及びⅣ（M1a/M1b）、Ⅳ（M1c））、切除不能又は転移性疾患に対する免疫療法による前治療（あり、なし）及び ECOG PS（0、1）を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準（片側）0.0242⁵⁹⁾

⁵⁹⁾ 本試験においては有効性評価を目的とした中間解析は計画されていなかったものの、PFS の最終解析における有意水準は、130 件の PFS イベント（目標イベント数 260 件）が観察された時点における無益性の評価を目的とした中間解析の実施を考慮して、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を使用して算出することとされた。

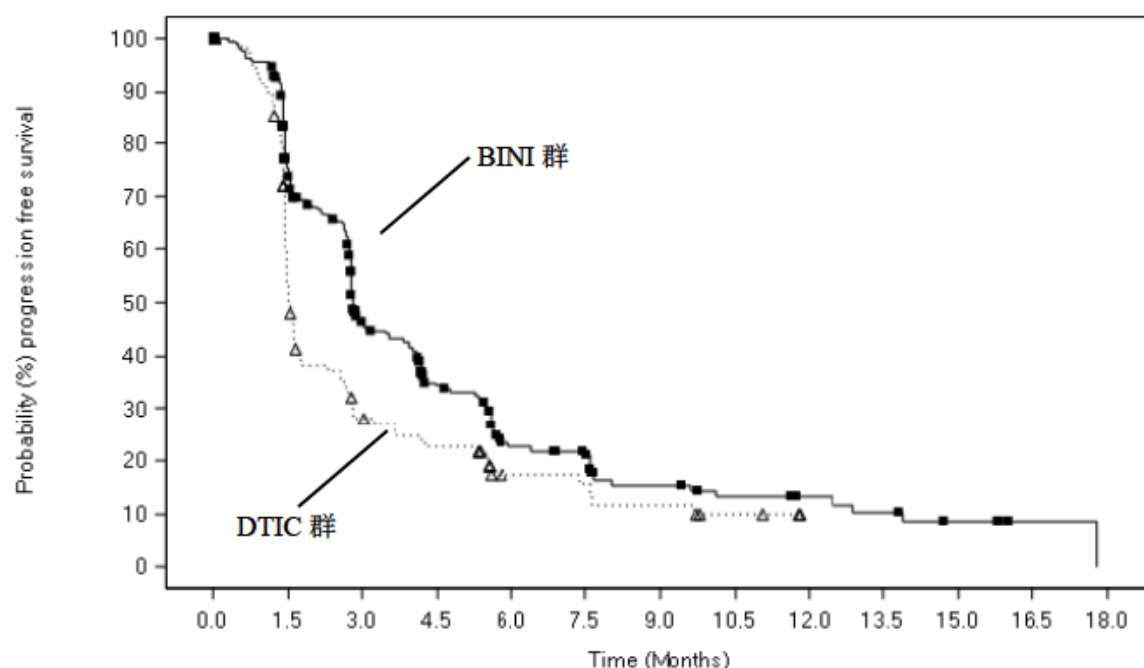


図3 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線
(中央判定、FAS、2015年8月24日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、BINI群23/269例(8.6%)及びDTIC群3/114例(2.6%)に認められた。疾患進行による死亡例(BINI群:19例、DTIC群:3例)を除く患者の死因は、BINI群で敗血症2例、多臓器不全及び塞栓症各1例であり、このうち、BINI群の多臓器不全1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった(日本人患者における有害事象による死亡は認められなかった)。

7.1.4 海外臨床試験

7.1.4.1 海外第I相試験(CTD5.3.3.2-1:162-111試験<2009年8月~実施中[データカットオフ日:2013年1月 日]>)

進行固形癌患者⁶⁰⁾を対象(目標症例数:用量漸増パート30例、拡大パート最大65例)に、BINIの忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、米国9施設で実施された。

用法・用量は、21日間を1サイクルとして、用量漸増パートではBINI 30、45、60又は80 mgをBIDで経口投与、拡大パートでは用量漸増パートで決定されたMTDをBIDで経口投与し、治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された93例(用量漸増パート:19例、拡大パート:74例(胆道癌60 mg BIDコホート28例、KRAS遺伝子変異を有するCRCコホート31例(60 mg BID投与6例、45 mg BID投与25例)、BRAF遺伝子変異を有するCRC 45 mg BIDコホート15例)全例にBINIが投与され、安全性の解析対象とされた。

⁶⁰⁾ 拡大パートにおいては胆道癌患者、KRAS遺伝子変異又はBRAF遺伝子変異を有するCRC患者を対象とした。

各コホートの第1サイクル21日間はDLT評価期間とされた。その結果、用量漸増パートにおいて、80 mg BID 群の2/4例（Grade 3の網脈絡膜症及びざ瘡様皮膚炎各1例）にDLTが認められ、60 mg BIDがMTDと決定された。しかしながら、拡大パートにおいて、眼障害が高頻度⁶¹⁾で認められたことから、当該パートにおける用法・用量は45 mg BIDに変更された。

安全性について、BINI投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、用量漸増パートの30 mg BID群1/4例(25.0%)及び45 mg BID群2/4例(50.0%)、拡大パートの胆道癌60 mg BID群10/28例(35.7%)、*KRAS*遺伝子変異を有するCRC 60 mg BID群1/6例(16.7%)、*KRAS*遺伝子変異を有するCRC 45 mg BID群4/25例(16.0%)及び*BRAF*遺伝子変異を有するCRC 45 mg BID群2/15例(13.3%)に認められた。疾患進行による死亡（用量漸増パート：30 mg BID群1例、拡大パート：胆道癌60 mg BIDコホート9例、*KRAS*遺伝子変異を有するCRC 60 mg BIDコホート1例、*KRAS*遺伝子変異を有するCRC 45 mg BIDコホート4例、*BRAF*遺伝子変異を有するCRC 45 mg BIDコホート2例）を除く患者の死因は、用量漸増パートの45 mg BID群で結腸出血及び癌各1例、拡大パートの胆道癌60 mg BID群で疾患関連1例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

7.1.4.2 海外第I b/II相試験（CTD5.3.3.2-3：X2110試験＜2012年5月～実施中【データカットオフ日：20 年 月 日】＞）

第I b相パートでは*BRAF* V600変異を有する進行固形癌患者を対象（目標症例数：18例）に、ENCO/BINIの安全性等評価することを目的とした非盲検非対照試験が、海外5カ国、17施設で実施された。また、第II相パートでは*BRAF* V600変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者及び遠隔転移を有するCRC患者（目標症例数：109例）を対象に、ENCO/BINI投与の有効性等を評価することを目的とした非盲検非対照試験が、海外5カ国、17施設で実施された。

用法・用量は、第I b相パートではENCO 50、100、200、400、450、600又は800 mgをQD及びBINI 45 mgをBIDで経口投与することとされた。また、第II相パートでは、ENCO 450又は600 mgをQD及びBINI 45 mgをBIDで経口投与とされた。治験薬は、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された126例（第I b相パート：47例、第II相パート：79例（*BRAF*阻害剤による治療歴のある悪性黒色腫患者26例、*BRAF*阻害剤による治療歴のない悪性黒色腫患者42例、CRC患者11例））全例が、安全性の解析対象とされた。

第I b相パートの第1サイクル28日間はDLT評価期間とされた。その結果、第I b相パートにおいて、ENCO 800 mg QD群の1/6例（Grade 3の間節炎1例）にDLTが認められ、RP2DはENCO 600 mg QD及び450 mg QDと決定された。第II相パートにおいて、600 mg QD群でGrade 3の血清クレアチニン増加が3/68例(4.4%)に認められたことから、ENCO/BINI投与におけるRP2DはENCO 450 mg QD及びBINI 45 mg BIDと決定された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、第I b相パートのENCO 50 mg群1/6例(16.7%)、ENCO 200 mg群1/4例(25.0%)、ENCO 400 mg群2/5例(40.0%)、ENCO 450 mg群2/13例(15.4%)及びENCO 800 mg群1/6例(16.7%)、第II相パートの*BRAF*阻害剤による治療歴のある悪性黒色腫患者5/26例(19.2%)及び*BRAF*阻害剤による治療歴のない悪性黒色腫患者3/42例(7.1%)に認められた。疾患進行による死亡例（第I b相パート：ENCO 200 mg群1例、ENCO 400 mg

⁶¹⁾ 胆道癌60 mg BIDコホートの7/28例(25.0%)及び*KRAS*遺伝子変異を有するCRCコホートの60 mg BID投与4/6例(66.7%)で治験薬との因果関係が否定できない眼障害が発現した。

群 2 例、ENCO 450 mg 群 2 例、ENCO 800 mg 群 1 例、第Ⅱ相パート：BRAF 阻害剤による治療歴のある悪性黒色腫患者 4 例、BRAF 阻害剤による治療歴のない悪性黒色腫患者 2 例）を除く患者の死因は、第Ⅰ相パートの ENCO 50 mg 群で乳頭様甲状腺癌 1 例、第Ⅱ相パートの BRAF 阻害剤による治療歴のある悪性黒色腫患者で死亡 1 例、BRAF 阻害剤による治療歴のない悪性黒色腫患者で心筋梗塞 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

7.1.4.3 海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.2-1：X2102 試験＜2013 年 11 月～2015 年 3 月＞）

BRAF 阻害剤による治療歴のない BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者（目標症例数：パート 1 設定なし、パート 2 100 例）を対象に、ENCO 単独投与で疾患進行が認められた後の ENCO と他の分子標的治療薬との併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 カ国、6 施設で実施された。

用法・用量は、パート 1 では ENCO 300 mg を QD で経口投与、パート 2 では ENCO 450 mg を QD 及び BINI 45 mg を BID で経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 15 例（パート 1：15 例、パート 2⁶²⁾：1 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。なお、試験開始時はパート 2 において BINI 以外の分子標的治療薬との併用が計画されていたが、パート 1 に 15 例の患者が組み入れられた時点（2013 年 11 月 1 日）で、患者の登録が試験計画時に想定していたよりも遅延していたことから、本試験の患者組入れが中止された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、パート 1 の 1/15 例（6.7%）に認められ、死因は肺炎であり、ENCO との因果関係が否定された。

7.1.4.4 海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.2-2：X2109 試験＜2014 年 7 月～実施中 [データカットオフ日：2014 年 12 月 31 日]＞）

BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者（目標症例数：140 例）を対象に、ENCO/BINI の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 9 カ国、16 施設で実施された。

用法・用量は、ENCO 450 mg を QD 及び BINI 45 mg を BID で経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 158 例（BRAF 阻害剤又は MEK 阻害剤による治療歴のある群：83 例、当該治療歴のない群：75 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、当該治療歴のある群 10/83 例（12.0%）及び当該治療歴のない群 6/75 例（8.0%）に認められた。死因は、いずれも疾患進行であり、治験薬との因果関係が否定された。

7.1.4.5 海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.2-3：X2201 試験＜2011 年 3 月～実施中 [データカットオフ日：2014 年 1 月 7 日]＞）

BRAF V600 変異又は NRAS 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者（目標症例数：183 例）を対象に、BINI の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検比較試験が、海外 5 カ国、13 施設で実施された。

⁶²⁾ パート 1 に登録された 15 例のうちの 1 例がパート 2 にも登録された。

用法・用量は、BINI 45 又は 60 mg を BID で経口投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 183 例（BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者：66 例（45 mg BID 群：41 例、60 mg BID 群：25 例）、NRAS 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者：117 例）全例に BINI が投与され、安全性の解析対象集団とされた。

本試験の主要評価項目は、治験責任医師判定による RECIST v1.0 に基づく奏効率とされた。

有効性について、主要評価項目とされた治験責任医師判定による奏効率の結果は、表 47 のとおりであった。

表 47 最良総合効果及び奏効率の結果
(RECIST v1.0、FAS、治験責任医師判定、2014 年 1 月 7 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	BRAF V600 変異を有する 悪性黒色腫患者		NRAS 遺伝子変異を有する 悪性黒色腫患者
	BINI 45 mg BID 群 41 例	BINI 60 mg BID 群 25 例	BINI 45 mg BID 群 117 例
CR	0	0	1 (0.9)
PR	2 (4.9)	3 (12.0)	16 (13.7)
SD	19 (46.3)	7 (28.0)	49 (41.9)
PD	14 (34.1)	13 (52.0)	39 (33.3)
NE	6 (14.6)	2 (8.0)	12 (10.3)
奏効 (CR+PR)	2	3	17
(奏効率 [95%CI*] (%))	(4.9 [0.6, 16.5])	(12.0 [2.5, 31.2])	(14.5 [8.7, 22.2])

* : Exact 法

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、BRAF V600 を有する悪性黒色腫患者 45 mg BID 群 5/41 例 (12.2%)、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者 60 mg BID 群 3/25 例 (12.0%) 及び NRAS 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者 45 mg BID 群 18/117 例 (15.4%) に認められた。疾患進行による死亡例（BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者 45 mg BID 群：4 例、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者 60 mg BID 群：2 例、NRAS 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者 45 mg BID 群：17 例）を除く死因は、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者 45 mg BID 群で呼吸困難 1 例、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者 60 mg BID 群で肝不全 1 例、NRAS 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者 45 mg BID 群で安楽死 1 例であり、BRAF V600 変異を有する悪性黒色腫患者 60 mg BID 群の肝不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、ENCO/BINI 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、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に、ENCO/BINI 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（B2301 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。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」（平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡）等に基づき、B2301 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、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、ENCO/BINI 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、B2301 試験における対照群として VEM を設定した理由について、以下のように説明している。

B2301 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.2.2013) 等において、B2301 試験の対象とされた患者に対して、DTIC と比較して VEM の高い有効性が認められた旨の報告 (N Engl J Med 2011; 364: 2507-16) に基づき、VEM が推奨されていたこと等から、B2301 試験の対照群として VEM を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、B2301 試験における主要評価項目として PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

根治切除不能な悪性黒色腫患者において PFS が延長することにより、病勢進行に伴う脳転移、肺転移、消化管転移等による諸症状の悪化を遅らせることが期待でき、症状の良好な状態が継続することが期待でき、臨床的意義があると考えられること等から、B2301 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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は延命を期待して施行されるものであることから、B2301 試験の主要評価項目としては、OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者における PFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、B2301 試験における OS の結果を確認した上で、主要評価項目とされた PFS の結果に基づいて ENCO/BINI 投与の有効性評価を行うことは可能と判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

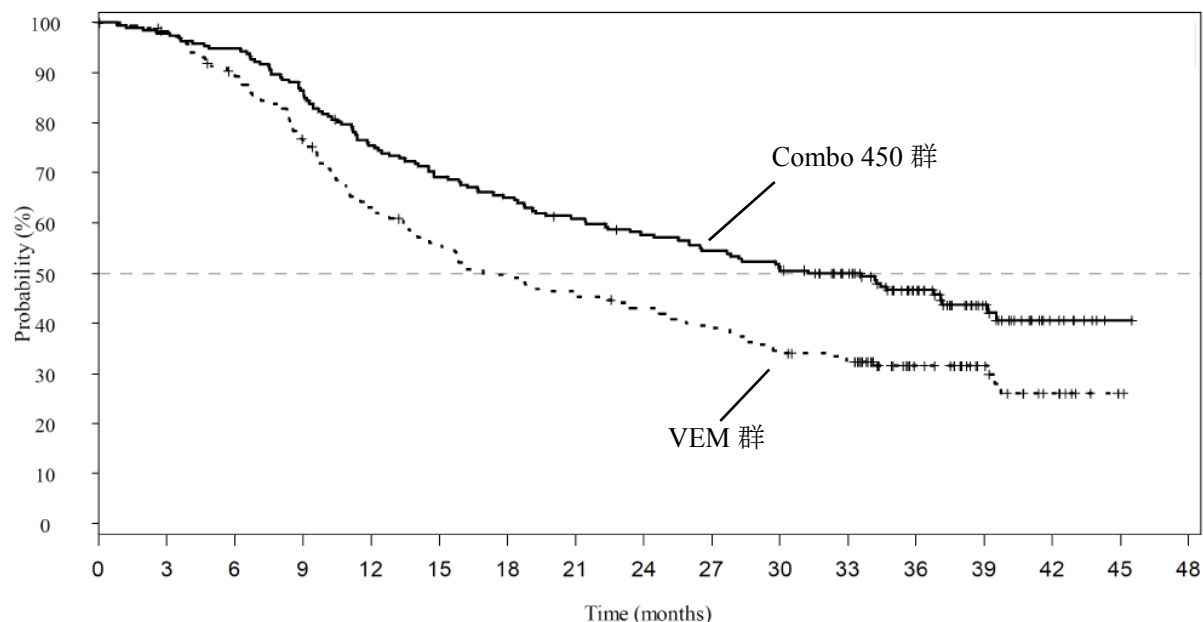
B2301 試験において、主要評価項目とされた中央判定による PFS について、VEM 群に対する Combo 450 群の優越性が示された (7.1.3.2 参照)。

また、Combo 450 群と VEM 群における PFS の主要解析において統計学的な有意差が認められた場合には、①Combo 450 群と ENCO 群 (パート 1 のみ) における PFS、②Combo 300 群と ENCO 群 (パート 1 及びパート 2 の併合) における PFS、③Combo 450 群と VEM 群における OS の順で階層的に仮説検定を実施することとされたが、上記①において、ENCO 群に対する Combo 450 群の PFS のハザード比[95%CI]は、0.75 [0.56, 1.00] (層別 log-rank 検定、p 値 (片側) 0.026、有意水準 (片側) 0.025) であり、ENCO 群に対する Combo 450 群の PFS について統計学的な有意差が認められなかった。Combo 450 群と VEM 群における OS の中間解析 (2017 年 11 月 7 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 48 及び図 4 のとおりであった。

表 48 OS の中間解析結果 (FAS、2017 年 11 月 7 日データカットオフ)

	Combo 450 群	VEM 群
例数	192	191
イベント数 (%)	105 (54.7)	127 (66.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	33.6 [24.4, 39.2]	16.9 [14.0, 24.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.61 [0.47, 0.79]	
p 値 (片側) *2	<0.001	

*1 : 病期 (ⅢB/C 及びⅣ (M1a/M1b)、Ⅳ (M1c)) 及び ECOG PS (0、1) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2 : 病期 (ⅢB/C 及びⅣ (M1a/M1b)、Ⅳ (M1c)) 及び ECOG PS (0、1) を層別因子とした層別 log-rank 検定



Combo 450 群	192	188	182	166	144	132	124	115	108	102	95	82	57	30	9	1	0
VEM 群	191	184	166	140	115	100	89	83	77	71	62	56	30	19	8	1	0

図 4 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(FAS、2017 年 11 月 7 日データカットオフ)

B2301 試験の日本人集団における中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 49 及び図 5 のとおりであった。

表 49 日本人集団における PFS の最終解析結果 (中央判定、FAS、2016 年 5 月 19 日データカットオフ)

	Combo 450 群	VEM 群
例数	3	5
イベント数 (%)	2 (66.7)	4 (80.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.5 [3.7, -]	3.7 [2.8, -]
ハザード比 [95%CI] *1	0.71 [0.12, 4.37]	
p 値 (片側) *2	0.357	

— : 推定不可、*1 : 非層別 Cox 回帰、*2 : log-rank 検定

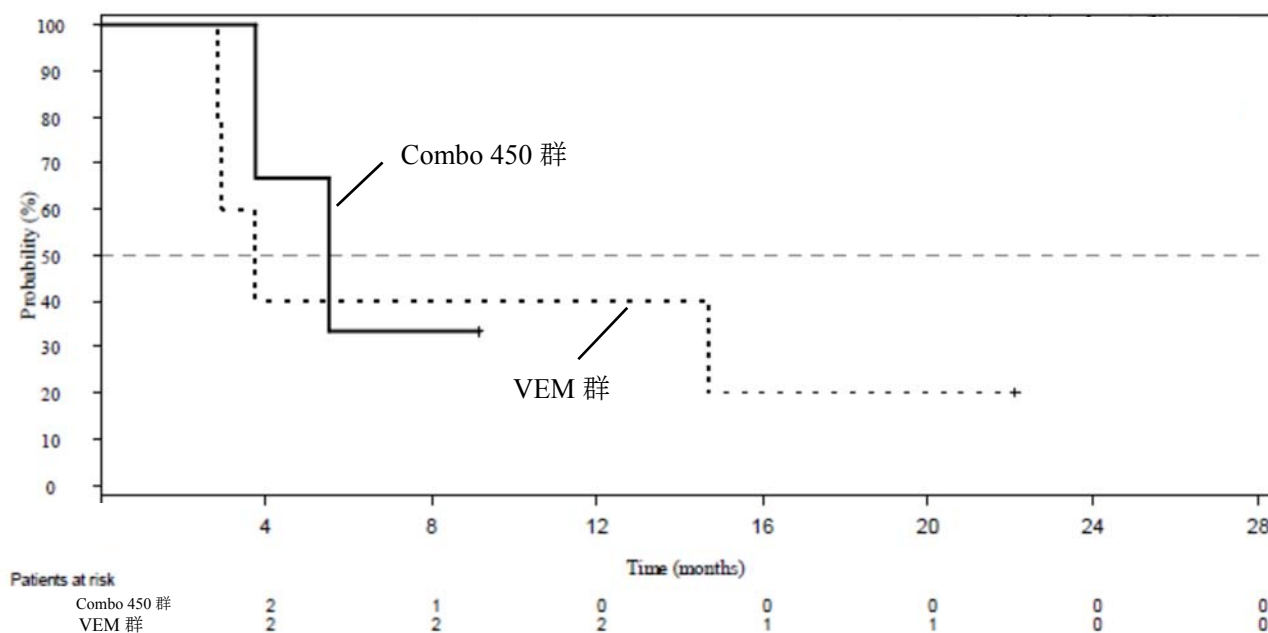


図5 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(FAS、2016 年 5 月 19 日データカットオフ)

また、申請者は、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 ENCO 及び BINI それぞれの単独投与における有効性、並びに ENCO 及び BINI を併用投与する意義について、以下のよう

に説明している。
B2301 試験で副次評価項目の 1 つとされた ENCO 群（パート 1 のみ）及び VEM 群における中央判定による PFS の中間解析（2016 年 5 月 19 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 50 及び図 6 のとおりであった。

表 50 PFS の中間解析結果
(中央判定、ENCO 群（パート 1 のみ）及び VEM 群、2016 年 5 月 19 日データカットオフ)

	ENCO 群	VEM 群
例数	194	191
イベント数 (%)	96 (49.5)	106 (55.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.6 [7.5, 14.8]	7.3 [5.6, 8.2]
ハザード比 [95%CI] *1	0.68 [0.52, 0.90]	
p 値 (片側) *2	0.0035	

*1: 病期 (ⅢB/C 及びⅣ (M1a/M1b)、Ⅳ (M1c)) 及び ECOG PS (0, 1) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2: 病期 (ⅢB/C 及びⅣ (M1a/M1b)、Ⅳ (M1c)) 及び ECOG PS (0, 1) を層別因子とした層別 log-rank 検定

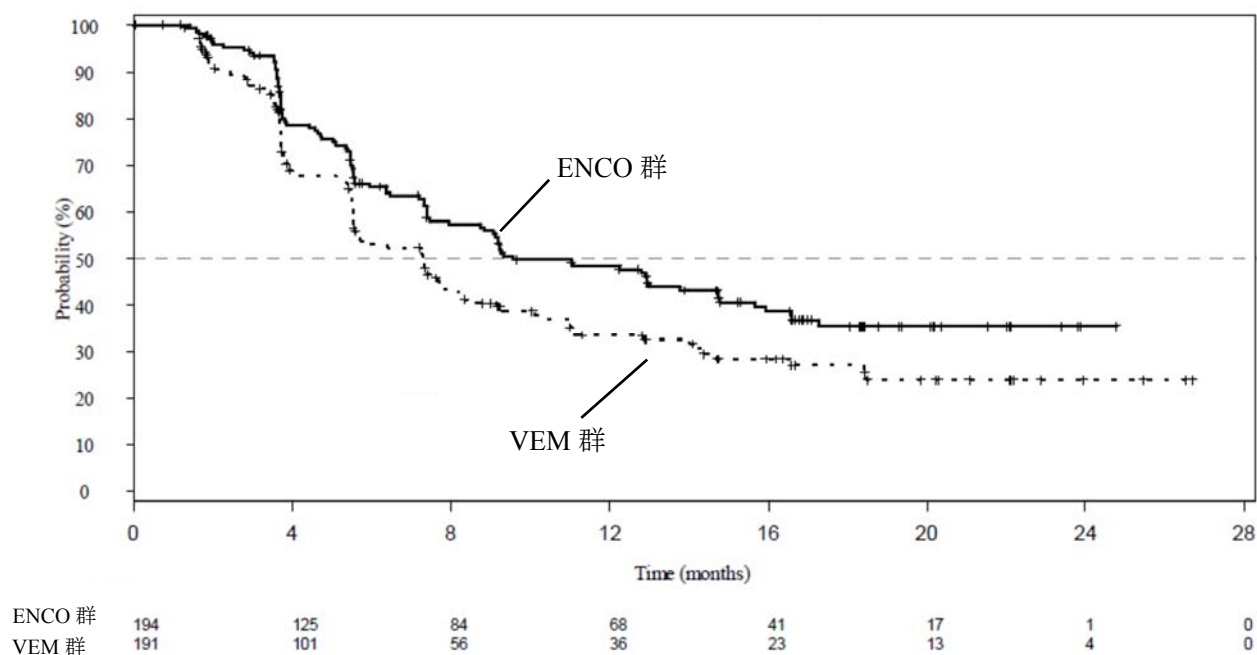


図 6 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(中央判定、ENCO 群 (パート 1 のみ) 及び VEM 群、2016 年 5 月 19 日データカットオフ)

以上の結果から、VEM 群と比較して ENCO 群で PFS が延長する傾向が認められたことから、ENCO 単独投与においても 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一定の有効性は期待できると考える。

加えて、B2301 試験で副次評価項目の 1 つとされた、ENCO の用法・用量が 300 mg QD で共通している Combo 300 群及び ENCO 群 (パート 1 及びパート 2 の併合) における中央判定による PFS の中間解析 (2016 年 11 月 9 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 51 及び図 7 のとおりであった。また、パート 2 の ENCO 群に対する Combo 300 群の中央判定による PFS のハザード比 [95%CI] は 0.57 [0.41, 0.78] であった。

表 51 PFS の中間解析結果
(中央判定、Combo 300 群及び ENCO 群 (パート 1 及びパート 2 の併合)、2016 年 11 月 9 日データカットオフ)

	Combo 300 群	ENCO 群
例数	258	280
イベント数 (%)	133 (51.6)	160 (57.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.9 [10.1, 14.0]	9.2 [7.4, 11.0]
ハザード比 [95%CI] *1	0.77 [0.61, 0.97]	
p 値 (片側) *2	0.015	

*1 : 病期 (ⅢB/C 及びⅣ (M1a/M1b)、Ⅳ (M1c)) 及び ECOG PS (0, 1) を層別因子とした層別 Cox 回帰、*2 : 病期 (ⅢB/C 及びⅣ (M1a/M1b)、Ⅳ (M1c)) 及び ECOG PS (0, 1) を層別因子とした層別 log-rank 検定

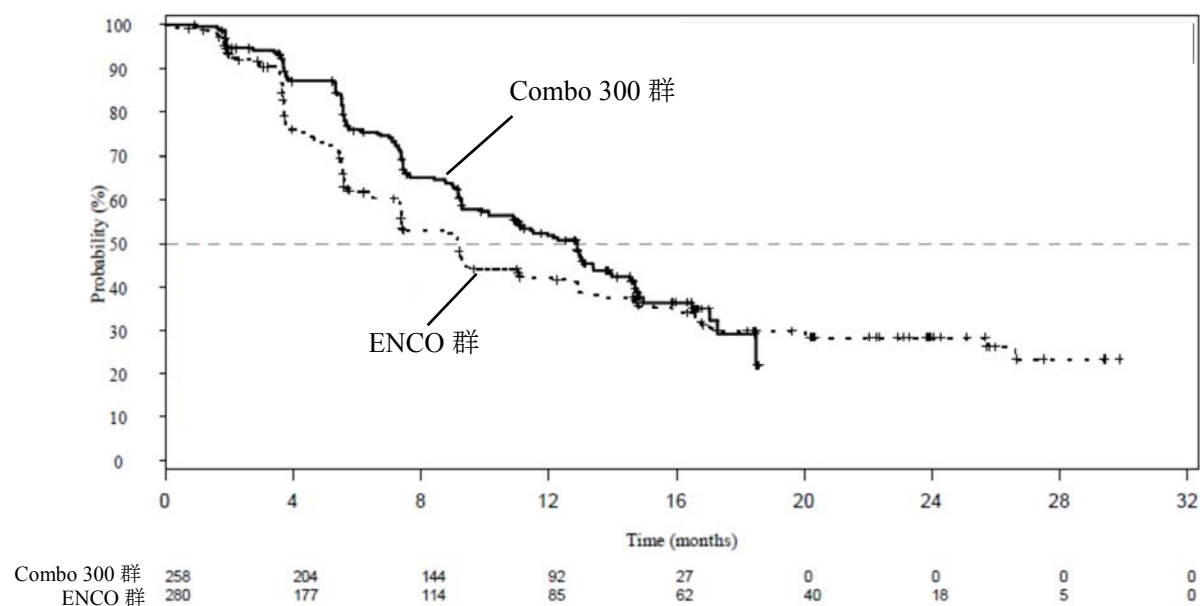


図7 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(中央判定、Combo 300 群及び ENCO 群 (パート 1 及びパート 2 の併合)、2016 年 11 月 9 日データカットオフ)

以上の結果から、ENCO 群と比較して Combo 300 群で PFS が延長する傾向が認められており、両群で ENCO の用法・用量は 300 mg QD で共通していることから、ENCO に BINI を併用投与する意義が示されたと考える。

なお、BINI 単独投与については、海外第 II 相試験 (X2201 試験) における奏効率の結果 (7.1.4.5 参照) 等から、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有効性は期待できないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、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 ENCO/BINI 投与の有効性は示されたと判断した。ただし、ENCO 単独投与の有効性については、探索的な検討結果に留まることから、結論付けることは困難であると考え。また、BINI 単独投与については、有効性を期待できる結果は得られていないと考える。

- B2301 試験において、主要評価項目とされた中央判定による PFS について、VEM 群に対する Combo 450 群の優越性が示され、かつ得られた PFS の延長は臨床的に意義がある結果であったこと。
- B2301 試験の OS の結果について、VEM 群と比較して Combo 450 群において OS が延長する傾向が示唆されたこと。
- B2301 試験における日本人の患者数は限られており、B2301 試験の日本人集団の結果を基に日本人患者における ENCO/BINI 投与の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 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、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

ENCO/BINI 投与時に特に注意を要する有害事象は、眼障害、心機能障害、肝機能障害、横紋筋融解症、皮膚悪性腫瘍、高血圧、出血及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であり、ENCO/BINI 投与にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、ENCO/BINI 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、ENCO 及び BINI の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、ENCO/BINI 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイル及び国内外差について

申請者は、ENCO/BINI 投与の安全性プロファイルについて、B2301 試験において認められた安全性情報を基に、以下のように説明している。

B2301 試験における安全性の概要は表 52 のとおりであった。

	例数 (%)	
	Combo 450 群 192 例	VEM 群 186 例
全有害事象	189 (98.4)	185 (99.5)
Grade 3 以上の有害事象	111 (57.8)	118 (63.4)
死亡に至った有害事象	9 (4.7)	6 (3.2)
重篤な有害事象	66 (34.4)	69 (37.1)
投与中止に至った有害事象	24 (12.5)	31 (16.7)
休薬に至った有害事象	88 (45.8)	98 (52.7)
減量に至った有害事象	22 (11.5)	42 (22.6)

B2301 試験において、VEM 群と比較して Combo 450 群で発現率が 10%以上高かった全有害事象は、嘔吐 (Combo 450 群 : 57 例 (29.7%)、VEM 群 : 28 例 (15.1%)、以下、同順)、血中 CK 増加 (44 例 (22.9%)、4 例 (2.2%))、便秘 (42 例 (21.9%)、12 例 (6.5%))、腹痛 (32 例 (16.7%)、12 例 (6.5%)) 及び霧視 (30 例 (15.6%)、4 例 (2.2%)) であった。VEM 群と比較して Combo 450 群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、 γ -GTP 増加 (18 例 (9.4%)、6 例 (3.2%))、血中 CK 増加 (13 例 (6.8%)、0 例)、高血圧 (11 例 (5.7%)、6 例 (3.2%))、ALT 増加 (10 例 (5.2%)、3 例 (1.6%))、貧血 (8 例 (4.2%)、4 例 (2.2%))、発熱 (7 例 (3.6%)、0 例)、腹痛 (5 例 (2.6%)、1 例 (0.5%)) 及び高血糖 (4 例 (2.1%)、0 例) であった。VEM 群と比較して Combo 450 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱 (6 例 (3.1%)、2 例 (1.1%)) であった。VEM 群と比較して Combo 450 群で発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、嘔吐 (13 例 (6.8%)、4 例 (2.2%))、駆出率減少 (10 例 (5.2%)、0 例)、 γ -GTP 増加 (9 例 (4.7%)、0 例)、ALT 増加 (7 例 (3.6%)、2 例 (1.1%))、AST 増加 (6 例 (3.1%)、2 例 (1.1%))、血中 CK 増加 (6 例 (3.1%)、1 例 (0.5%))、腹痛 (5 例 (2.6%)、1 例 (0.5%)) 及び血中アルカリホスファターゼ増加 (4 例 (2.1%)、0 例) であった。VEM 群と比較して Combo 450 群で発現率が 2%以上高かった減量に至った有害事象は、網膜剥離 (4 例 (2.1%)、0 例) であった。VEM 群と比較して Combo 450 群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、ENCO/BINI 投与の安全性の国内外差について、B2301 試験における Combo 450 群 (日本人患者 : 3 例、外国人患者 : 189 例) 及び Combo 300 群 (日本人患者 : 7 例、外国人患者 : 250 例) の併合データ (日本人患者 : 10 例、外国人患者 : 439 例) を基に、それぞれ以下のように説明している。

B2301 試験における国内外の安全性の概要は表 53 のとおりであった。

表 53 国内外の安全性の概要 (B2301 試験)

	例数 (%)	
	日本人集団 (Combo 450 群及び Combo 300 群) 10 例	外国人集団 (Combo 450 群及び Combo 300 群) 439 例
全有害事象	10 (100)	431 (98.2)
Grade 3 以上の有害事象	4 (40.0)	227 (51.7)
死亡に至った有害事象	0	21 (4.8)
重篤な有害事象	3 (30.0)	138 (31.4)
投与中止に至った有害事象	2 (20.0)	54 (12.3)
休薬に至った有害事象	6 (60.0)	191 (43.5)
減量に至った有害事象	1 (10.0)	52 (11.8)

日本人患者において、2 例以上に認められた全 Grade の有害事象は、血中 CK 増加（日本人患者：6 例（60.0%）、外国人患者：89 例（20.3%）、以下、同順）、網膜剥離（4 例（40.0%）、30 例（6.8%））、倦怠感（4 例（40.0%）、7 例（1.6%））、発熱（3 例（30.0%）、75 例（17.1%））、貧血（3 例（30.0%）、50 例（11.4%））、季節性アレルギー（3 例（30.0%）、1 例（0.2%））、好中球減少症（2 例（20.0%）、10 例（2.3%））、下痢（2 例（20%）、141 例（32.1%））、鼻咽頭炎（2 例（20%）、41 例（9.3%））、節足動物咬傷（2 例（20%）、2 例（0.5%））であった。日本人患者で 1 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、血中 CK 上昇（1 例（10%）、26 例（5.9%））、貧血（1 例（10%）、14 例（3.2%））、ぶどう膜炎（1 例（10%）、4 例（0.9%））及び好中球減少症（1 例（10%）、2 例（0.5%））であった。日本人患者で 1 例以上に認められた重篤な有害事象は貧血（1 例（10%）、7 例（1.6%））、ぶどう膜炎（1 例（10%）、2 例（0.5%））及び顔面神経障害（1 例（10%）、0 例）であった。日本人患者で 1 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、ぶどう膜炎（1 例（10.0%）、2 例（0.5%））及び好中球減少症（1 例（10.0%）、0 例）であった。日本人患者で 1 例以上に認められた休薬に至った有害事象は、血中 CK 上昇（2 例（20.0%）、11 例（2.5%））、網膜剥離（2 例（20.0%）、9 例（2.1%））、貧血（1 例（10.0%）、6 例（1.4%））、筋肉痛（1 例（10.0%）、4 例（0.9%））、好中球減少症（1 例（10.0%）、0 例）、末梢性ニューロパチー（1 例（10.0%）、0 例）、顔面神経障害（1 例（10.0%）、0 例）及び脱毛症（1 例（10.0%）、0 例）であった。日本人患者で 1 例以上に認められた減量に至った有害事象は網膜剥離（1 例（10.0%）、4 例（0.9%））であった。日本人患者で死亡に至った有害事象はなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2301 試験において、VEM 群と比較して Combo 450 群で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象が認められたものの、ENCO 又は BINI の休薬・減量等により対処可能であった。以上の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、ENCO/BINI 投与の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、ENCO/BINI 投与は忍容可能と判断した。B2301 試験において、VEM 群と比較して Combo 450 群で発現率が高かった事象に関しては ENCO/BINI 投与時に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、ENCO/BINI 投与が行われた日本人患者は 10 例のみであり、症例数が非常に限られているため、B2301 試験結果に基づき安全性の国内外差を比較考察することには限界があるものの、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率について国内外で明確な差異はなく、また、日本人患者特有の有害

事象は認められないこと等から、現時点において、ENCO/BINI 投与の明確な国内外差は認められていないと考える。ただし、日本人患者における安全性情報は限られていることから、ENCO 及び BINI の製造販売後において当該情報を収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、主に B2301 試験における安全性の結果を基に、VEM 群と比較して Combo 450 群で発現率の高かった有害事象、既承認の BRAF 阻害剤である DAB 及び MEK 阻害剤である TRA において注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.2 眼障害について

申請者は、ENCO/BINI 投与による眼障害について、以下のように説明している。

眼障害として、MedDRA SOC の「眼障害」に該当する事象を集計した。

B2301 試験における眼障害の発現状況は表 54 のとおりであった。

PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	Combo 450 群 192 例		VEM 群 186 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害	104 (54.2)	5 (2.6)	62 (33.3)	1 (0.5)
霧視	30 (15.6)	0	4 (2.2)	0
網膜剥離	15 (7.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
白内障	12 (6.3)	0	4 (2.2)	1 (0.5)
眼乾燥	11 (5.7)	0	12 (6.5)	0
黄斑浮腫	11 (5.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
羞明	7 (3.6)	0	3 (1.6)	0
網膜下液	7 (3.6)	0	0	0
眼瞼炎	6 (3.1)	0	9 (4.8)	0
眼の障害	6 (3.1)	0	0	0
視力障害	6 (3.1)	0	2 (1.1)	0
ぶどう膜炎	5 (2.6)	0	3 (1.6)	0
網脈絡膜症	5 (2.6)	2 (1.0)	0	0
虹彩毛様体炎	4 (2.1)	1 (0.5)	3 (1.6)	0
網膜障害	4 (2.1)	0	0	0
網膜症	4 (2.1)	0	0	0
視力低下	4 (2.1)	0	3 (1.6)	0
角膜炎	1 (0.5)	0	7 (3.8)	0
上強膜炎	0	0	4 (2.2)	0
結膜充血	0	0	4 (2.2)	0

B2301 試験において、死亡に至った眼障害は認められなかった。重篤な眼障害は Combo 450 群で 2/192 例 (1.0% : 網膜剥離及び網脈絡膜症各 1 例)、VEM 群で 1/186 例 (0.5% : 視力低下 1 例) に認められた。このうち、Combo 450 群の網膜剥離及び網脈絡膜症各 1 例、VEM 群の視力低下 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眼障害は Combo 450 群で認められず、VEM 群で 4/186 例 (2.2% : 結膜刺激、角膜炎、黄斑変性、網膜出血、霧視及び角膜白斑各 1 例 (重複あり)) に認められた。治験薬の休薬に至った眼障害は Combo 450 群で 16/192 例 (8.3% : 虹彩毛様体炎及びぶどう膜炎各 3 例、黄斑浮腫、網膜剥離、視力低下及び網脈絡膜症各 2 例、失明、色視症、虹彩炎、網膜障害、網膜症、視力障害及び変視症各 1 例 (重複あり))、VEM 群で 7/186 例 (3.8% : ぶどう膜炎 3 例、眼乾

燥、虹彩炎、黄斑浮腫、網膜剥離、硝子体浮遊物及び自己免疫性ぶどう膜炎各 1 例（重複あり））に認められた。治験薬の減量に至った眼障害は Combo 450 群で 6/192 例（3.1%：網膜剥離 4 例、虹彩炎及び網脈絡膜症各 1 例）、VEM 群では認められなかった。

B2301 試験の Combo 450 群における、眼障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、110.0（1～623）日であった。

また、B2301 試験において、ENCO 単独投与又は ENCO/BINI 投与により、重篤な眼障害を発現した患者の詳細は表 55 のとおりであった。

表 55 重篤な眼障害を発現した患者一覧（B2301 試験）

投与群	年齢	性別	人種	PT (MedDRA ver.19.0)	Grade	発現時期 (日目)	治験薬との 因果関係	持続期間 (日)	転帰
Combo 450 群		男		網膜剥離	2	1	あり	85	回復
		男		網脈絡膜症	3	1	あり	3	回復
Combo 300 群		男		緑内障	3	58	あり	14	回復
		女		ぶどう膜炎	3	84	あり	101	回復
		女		ぶどう膜炎	3	156	あり	181	軽快
		男		網膜剥離	4	335	なし	21	未回復
		男		網膜静脈閉塞	2	67	あり	35	未回復
		女		ぶどう膜炎	4	173	あり	58	軽快
		男		正常眼圧緑内障	2	114	あり	2	回復
ENCO 群		男		網膜動脈閉塞	3	276	なし	4	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2301 試験において、VEM 群と比較して Combo 450 群で眼障害の発現率が高かったこと、ENCO/BINI 投与又は ENCO 単独投与との因果関係の否定できない重篤な眼障害が認められていること等から、ENCO/BINI 投与に際しては眼障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における眼障害の発現状況、発現時の対応等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.3 心臓障害（QT/QTc 間隔延長を除く）について

申請者は、ENCO/BINI 投与による心臓障害（QT/QTc 間隔延長を除く）（以下、「心臓障害」）について、以下のように説明している。

心臓障害として、MedDRA SMQ の「心不全（広域）」に該当する事象を集計した。

B2301 試験における心臓障害の発現状況は表 56 のとおりであった。

表 56 心臓障害の発現状況 (B2301 試験)

PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	Combo 450 群 192 例		VEM 群 186 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	39 (20.3)	5 (2.6)	29 (15.6)	2 (1.1)
末梢性浮腫	20 (10.4)	2 (1.0)	20 (10.8)	1 (0.5)
駆出率減少	11 (5.7)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
拡張機能障害	4 (2.1)	0	0	0
末梢腫脹	3 (1.6)	0	7 (3.8)	1 (0.5)
左室機能不全	2 (1.0)	0	0	0
心不全	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
浮腫	1 (0.5)	0	0	0

B2301 試験において、死亡に至った心臓障害は認められなかった。重篤な心臓障害は Combo 450 群では認められず、VEM 群では 2/186 例 (1.1% : 左室不全及び末梢性浮腫各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った心臓障害は認められなかった。治験薬の休薬に至った心臓障害は Combo 450 群で 14/192 例 (7.3% : 駆出率減少 10 例、左室機能不全 2 例、末梢性浮腫及び拡張機能不全各 1 例)、VEM 群で 2/186 例 (1.1% : 左室不全及び末梢性浮腫各 1 例) に認められた。治験薬の減量に至った心臓障害は認められなかった。

B2301 試験の Combo 450 群における、心臓障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、85.0 (1~648) 日であった。

また、A2301 試験における心臓障害の発現状況の概要は表 57 のとおりであった。

表 57 心臓障害の発現状況の概要 (A2301 試験)

	例数 (%)	
	BINI 群 269 例	DTIC 群 114 例
全有害事象	131 (48.7)	6 (5.3)
Grade 3 以上の有害事象	15 (5.6)	1 (0.9)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	2 (0.7)	0
投与中止に至った有害事象	13 (4.8)	0
休薬に至った有害事象	33 (12.3)	0
減量に至った有害事象	1 (0.4)	0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2301 試験において、VEM 群と比較して Combo 450 群で心臓障害の発現率が高い傾向が認められたこと、治験薬の休薬に至った心臓障害が Combo 450 群で多く認められたこと、A2301 試験において、DTIC 群と比較して BINI 群で心臓障害の発現率が高かったこと等から、ENCO/BINI 投与に際しては心臓障害の発現に注意が必要である。また、B2301 試験で認められた心臓障害のうち、駆出率減少等の心機能障害に関する発現が多く認められることから、特に心機能障害の発現に注意が必要であると考えた。したがって、必要に応じて心臓機能検査を行うこと、臨床試験における心臓障害の発現状況、発現時の対応等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 肝機能障害について

申請者は、ENCO/BINI 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。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸」、「非感染性肝炎」及び「肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害」に該当する事象を集計した。

B2301 試験における肝機能障害の発現状況は表 58 のとおりであった。

表 58 肝機能障害の発現状況 (B2301 試験)

PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	Combo 450 群 192 例		VEM 群 186 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	50 (26.0)	31 (16.1)	43 (23.1)	9 (4.8)
γ-GTP 増加	29 (15.1)	18 (9.4)	21 (11.3)	6 (3.2)
ALT 増加	21 (10.9)	10 (5.2)	14 (7.5)	3 (1.6)
AST 増加	16 (8.3)	4 (2.1)	15 (8.1)	3 (1.6)
血中ビリルビン増加	2 (1.0)	0	14 (7.5)	0
胆汁うっ滞	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.5)	0	0	0
肝不全	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
肝機能異常	1 (0.5)	0	0	0
肝細胞損傷	1 (0.5)	0	2 (1.1)	0
肝毒性	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (1.1)
黄疸	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
肝酵素上昇	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.2)	1 (0.5)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5)	0	0	0

B2301 試験において、死亡に至った肝機能障害は Combo 450 群で認められず、VEM 群で 1/186 例 (0.5%: 腹水 1 例) に認められたが、当該事象について治験薬との因果関係は否定された。重篤な肝機能障害は Combo 450 群で 1/192 例 (0.5%: 黄疸 1 例)、VEM 群で 4/186 例 (2.2%: 腹水、γ-GTP 増加、肝毒性及び肝酵素上昇各 1 例) に認められた。このうち、VEM 群の γ-GTP 増加、肝毒性及び肝酵素上昇各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った肝機能障害は Combo 450 群で 5/192 例 (2.6%: ALT 増加及び AST 増加各 5 例、γ-GTP 増加 2 例 (重複あり))、VEM 群で 5/186 例 (2.7%: γ-GTP 増加 3 例、AST 増加、ALT 増加及び肝毒性各 2 例、血中ビリルビン増加、腹水及び肝酵素上昇各 1 例 (重複あり)) に認められた。治験薬の休薬に至った肝機能障害は Combo 450 群で 17/192 例 (8.9%: γ-GTP 増加 9 例、ALT 増加 7 例、AST 増加 6 例、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、胆汁うっ滞、肝毒性及び肝酵素上昇各 1 例 (重複あり))、VEM 群で 3/186 例 (1.6%: AST 上昇及び ALT 上昇各 2 例、肝毒性 1 例 (重複あり)) に認められた。治験薬の減量に至った肝機能障害は Combo 450 群で 1/192 例 (0.5%: γ-GTP 増加 1 例)、VEM 群で 4/186 例 (2.2%: ALT 上昇及び γ-GTP 上昇各 2 例、AST 上昇及び肝酵素上昇各 1 例 (重複あり)) に認められた。

B2301 試験の Combo 450 群における、肝機能障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、57.0 (1~534) 日であった。

なお、ENCO/BINI が投与されたすべての臨床試験において、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) の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は認められなかった。

また、B2301 試験及び A2301 試験において、ENCO/BINI 投与、ENCO 又は BINI の単独投与により、重篤な肝機能障害を発現した患者の詳細は表 59 のとおりであった。

表 59 重篤又は死亡に至った肝機能障害を発現した患者一覧 (B2301 試験及び A2301 試験)

試験名	投与群	年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.0)	Grade	発現時期 (日 目)	治験薬との 因果関係	転帰	
B2301 試験	Combo 450 群	■	男	黄疸	3	268	なし	未回復	
			女	γ-GTP 増加	3	58	あり	回復	
	Combo 300 群		男	腹水	3	235	なし	軽快	
			女	腹水	4	165	なし	不明	
	ENCO 群		男	γ-GTP 増加	3	29	あり	回復	
A2301 試験	BINI 群		男	腹水	3	14	なし	未回復	
			■	男	AST 増加	3	48	あり	回復
				男	ALT 増加	3	48	あり	軽快
			■	男	肝不全	4	23	あり	死亡

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2301 試験において、Combo 450 群で肝機能障害の発現が一定程度認められたこと、VEM 群と比較して Combo 450 群で Grade 3 以上の肝機能障害の発現率が高かったこと、A2301 試験において、BINI 投与との因果関係が否定できない死亡に至った肝不全が認められたこと等から、ENCO/BINI 投与に際しては肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、定期的に肝機能検査を行うこと、臨床試験における肝機能障害の発現状況、発現時の対応等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 筋炎・横紋筋融解症（血中 CK 増加を含む）について

申請者は、ENCO/BINI 投与による筋炎・横紋筋融解症（血中 CK 増加を含む）（以下、「筋炎・横紋筋融解症」）について、以下のように説明している。

筋炎・横紋筋融解症として、MedDRA SMQ の「横紋筋融解症/ミオパチー（広域）」に該当する事象を集計した。

B2301 試験における筋炎・横紋筋融解症の発現状況は表 60 のとおりであった。

表 60 筋炎・横紋筋融解症の発現状況 (B2301 試験)

PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	Combo 450 群 192 例		VEM 群 186 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋炎・横紋筋融解症	81 (42.2)	18 (9.4)	63 (33.9)	7 (3.8)
血中 CK 増加	44 (22.9)	13 (6.8)	4 (2.2)	0
筋肉痛	26 (13.5)	0	34 (18.3)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	12 (6.3)	2 (1.0)	11 (5.9)	1 (0.5)
筋骨格痛	11 (5.7)	0	11 (5.9)	2 (1.1)
筋力低下	6 (3.1)	0	4 (2.2)	0
腎不全	3 (1.6)	2 (1.0)	6 (3.2)	1 (0.5)
急性腎障害	3 (1.6)	2 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
着色尿	2 (1.0)	0	0	0
血中ミオグロビン増加	2 (1.0)	0	0	0
筋断裂	1 (0.5)	0	0	0
筋炎	1 (0.5)	0	0	0
横紋筋融解症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
筋骨格不快感	1 (0.5)	0	0	0
腎機能障害	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)

B2301 試験において、死亡に至った筋炎・横紋筋融解症は Combo 450 群では認められず、VEM 群で 1/186 例 (0.5%：腎不全 1 例) に認められたが、当該事象について治験薬との因果関係は否定された。重篤な筋炎・横紋筋融解症は Combo 450 群で 7/192 例 (3.6%：急性腎障害 3 例、血中クレアチニン増加、筋炎、腎不全、横紋筋融解症及び腎機能障害各 1 例 (重複あり))、VEM 群で 4/186 例 (2.2%：筋骨格痛、腎不全、腎機能障害及び急性腎障害各 1 例) に認められた。このうち、Combo 450 群の急性腎障害、横紋筋融解症、腎不全及び筋炎各 1 例 (重複あり)、VEM 群の急性腎障害 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筋炎・横紋筋融解症は Combo 450 群で 4/192 例 (2.1%：血中クレアチニン増加 2 例、血中 CK 増加及び横紋筋融解症各 1 例)、VEM 群で 2/186 例 (1.1%：筋肉痛及び急性腎障害各 1 例) に認められた。治験薬の休薬に至った筋炎・横紋筋融解症は Combo 450 群で 15/192 例 (7.8%：血中 CK 増加 6 例、血中クレアチニン増加 4 例、腎不全及び急性腎障害各 2 例、筋肉痛及び筋炎各 1 例 (重複あり))、VEM 群で 10/186 例 (5.4%：血中クレアチニン増加 4 例、筋骨格痛及び急性腎障害各 2 例、血中 CK 増加、筋力低下、筋肉痛及び慢性腎臓病各 1 例 (重複あり)) に認められた。治験薬の減量に至った筋炎・横紋筋融解症は Combo 450 群で認められず、VEM 群で 4/186 例 (2.2%：筋肉痛及び腎不全各 2 例) に認められた。

B2301 試験の Combo 450 群における、筋炎・横紋筋融解症の初回発現時期の中央値 (範囲) は、141.5 (2~786) 日であった。

また、B2301 試験の Combo 450 群において、ENCO/BINI 投与により重篤な筋炎・横紋筋融解症を発現した患者の詳細は表 61 のとおりであった。

表 61 重篤な筋炎・横紋筋融解症を発現した患者一覧 (B2301 試験)

年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.0)	Grade	発現時期 (日目)	治験薬との 因果関係	転帰
■	男	急性腎障害 (横紋筋融解症を伴う)	4	11	あり	回復
		横紋筋融解症 (CK 上昇を伴う)	3	30	あり	回復
■	女	急性腎障害	2	189	なし	回復
	男	腎機能障害	3	163	なし	未回復
■	女	腎不全	3	10	あり	回復
	男	血中クレアチニン増加	2	29	なし	回復
■	男	筋炎 (CK 上昇を伴う)	2	424	あり	回復
	男	急性腎障害	3	391	なし	回復

加えて、A2301 試験における筋炎・横紋筋融解症の発現状況の概要は表 62 のとおりであった。

表 62 筋炎・横紋筋融解症の発現状況の概要 (A2301 試験)

	例数 (%)	
	BINI 群 269 例	DTIC 群 114 例
全有害事象	131 (48.7)	10 (8.8)
Grade 3 以上の有害事象	58 (21.6)	2 (1.8)
死亡に至った有害事象	2 (0.7)	0
重篤な有害事象	8 (3.0)	0
投与中止に至った有害事象	9 (3.3)	0
休薬に至った有害事象	53 (19.7)	0
減量に至った有害事象	11 (4.1)	0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2301 試験において、ENCO/BINI 投与との因果関係が否定できない重篤な筋炎・横紋筋融解症で実際に CK 上昇が確認された症例は 2 例と限られているものの、VEM 群と比較して Combo 450 群で筋炎・横紋筋融解症の発現率が高かったこと、血中 CK 増加の発現率が VEM 群と比較して Combo 450 群で高く、特に外国人患者と比較して日本人患者で高かったこと（7.R.3.1 参照）、A2301 試験において、DTIC 群と比較して BINI 群で筋炎・横紋筋融解症の発現率が高かったこと等から、ENCO/BINI 投与に際しては筋炎・横紋筋融解症の発現に注意が必要である。また、ENCO/BINI 投与により因果関係の否定できない重篤な筋炎・横紋筋融解症を発現した患者において、重篤な急性腎不全を伴った横紋筋融解症が認められたことから、特に横紋筋融解症の発現に注意が必要であると考え。したがって、定期的に CK 値のモニタリングを行うこと、臨床試験における横紋筋融解症の発現状況、発現時の対応等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 二次性悪性腫瘍について

申請者は、ENCO/BINI 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。

二次性悪性腫瘍として、MedDRA SMQ の「悪性腫瘍」に該当する事象を集計した。

B2301 試験における二次性悪性腫瘍の発現状況は表 63 のとおりであった。

表 63 二次性悪性腫瘍の発現状況（B2301 試験）

PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	Combo 450 群 192 例		VEM 群 186 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍	13 (6.8)	4 (2.1)	45 (24.2)	22 (11.8)
ケラトアカントーマ	4 (2.1)	0	21 (11.3)	6 (3.2)
中枢神経系転移	3 (1.6)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.1)
基底細胞癌	3 (1.6)	0	3 (1.6)	1 (0.5)
骨転移	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
直腸腺癌	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
扁平上皮癌	1 (0.5)	0	12 (6.5)	8 (4.3)
髄膜転移	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
悪性黒色腫	0	0	4 (2.2)	2 (1.1)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	0	3 (1.6)	3 (1.6)
ボーエン病	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
表皮内悪性黒色腫	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
副腎転移	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
移行上皮癌	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
隆起性皮膚線維肉腫	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
転移	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
乳頭パジェット病	0	0	1 (0.5)	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (0.5)	0
口唇扁平上皮癌	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)

B2301 試験において、死亡に至った二次性悪性腫瘍は VEM 群では認められず、Combo 450 群で 1/192 例（0.5%：髄膜転移 1 例）に認められたが、当該事象について治験薬との因果関係は否定された。重篤な二次性悪性腫瘍は Combo 450 群で 4/192 例（2.1%：骨転移、直腸腺癌、髄膜転移及び中枢神経系転移各 1 例）、VEM 群で 11/186 例（5.9%：遠隔転移を伴う悪性黒色腫、扁平上皮癌及び中枢神経系転移各 2 例、表皮内悪性黒色腫、副腎転移、移行上皮癌、髄膜転移、隆起性皮膚線維肉腫及び転移各 1 例）に認められた。このうち、VEM 群の扁平上皮癌 2 例、表皮内悪性黒色腫及び移行上皮癌各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は Combo 450 群で 2/192 例

(1.0%：髄膜転移及び中枢神経系転移各1例)、VEM群で1/186例(0.5%：移行上皮癌1例)に認められた。治験薬の休薬に至った二次性悪性腫瘍はCombo 450群で3/192例(1.6%：基底細胞癌、骨転移及び直腸腺癌各1例)、VEM群で2/186例(1.1%：遠隔転移を伴う悪性黒色腫及び中枢神経系転移各1例)に認められた。治験薬の減量に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

B2301試験のCombo 450群における、二次性悪性腫瘍の初回発現時期の中央値(範囲)は、166.5(30～638)日であった。

また、B2301試験において、ENCO単独投与又はENCO/BINI投与により重篤な二次性悪性腫瘍を発現した患者の詳細は表64のとおりであった。

表 64 重篤又は死亡に至った二次性悪性腫瘍を発現した患者一覧 (B2301試験)

投与群	年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.0)	Grade	発現時期 (日目)	治験薬との 因果関係	転帰
Combo 450 群		男	骨転移	3	163	なし	未回復
		女	髄膜転移	4	97	なし	死亡
		男	中枢神経系転移	3	107	なし	未回復
		男	直腸腺癌	3	359	なし	回復
Combo 300 群		男	中枢神経系転移	4	365	なし	未回復
		男	形質細胞性骨髄腫	3	458	あり	未回復
		男	脊椎転移	3	179	なし	未回復
		男	膀胱転移	3	80	なし	回復
		男	中枢神経系転移	3	218	なし	未回復
		男	中枢神経系転移	4	71	なし	死亡
ENCO 群		男	表在拡大型黒色腫	4	100	あり	回復
			髄膜転移	4	127	なし	死亡
		男	表皮内悪性黒色腫	3	85	あり	回復
			基底細胞癌	3	112	あり	回復
		男	基底細胞癌	3	112	あり	回復
			基底細胞癌	3	112	あり	回復
			基底細胞癌	3	112	あり	回復
			基底細胞癌	3	112	あり	回復
		女	中枢神経系転移	4	194	なし	死亡
		男	悪性黒色腫	1	16	あり	回復
		男	悪性黒色腫	4	57	あり	回復
		男	骨転移	3	209	なし	回復
		男	中枢神経系転移	4	227	なし	死亡
		女	中枢神経系転移	4	269	なし	死亡
		女	表在拡大型黒色腫	3	217	あり	回復
		男	中枢神経系転移	3	304	なし	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2301試験において、VEM群と比較してCombo 450群で発現率が低いものの、重篤な二次性悪性腫瘍の発現が認められたこと等から、ENCO/BINI投与時には二次性悪性腫瘍の発現に注意が必要であると考ええる。また、ENCO単独投与又はENCO/BINI投与により因果関係の否定できない重篤な二次性悪性腫瘍を発現した患者において、皮膚悪性腫瘍の割合が多く認められることから、特に二次性の皮膚悪性腫瘍の発現に注意が必要であると考ええる。したがって、臨床試験における当該事象の発現状況に加えて、定期的に患者の状態を観察し、二次性悪性腫瘍が発現した場合には、適切な対応を行う旨については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.3.7 高血圧について

申請者は、ENCO/BINI 投与による高血圧について、以下のように説明している。

高血圧として、MedDRA SMQ の「高血圧」に該当する事象を集計した。

B2301 試験における高血圧の発現状況は表 65 のとおりであった。

表 65 高血圧の発現状況 (B2301 試験)				
PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	Combo 450 群 192 例		VEM 群 186 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧	22 (11.5)	11 (5.7)	21 (11.3)	6 (3.2)
高血圧	21 (10.9)	11 (5.7)	21 (11.3)	6 (3.2)
高血圧クリーゼ	1 (0.5)	0	0	0
本態性高血圧症	1 (0.5)	0	0	0

B2301 試験の Combo 450 群及び VEM 群において、死亡に至った高血圧、重篤な高血圧及び投与中止に至った高血圧は認められなかった。治験薬の休業に至った高血圧は Combo 450 群で 4/192 例 (2.1% : 高血圧 3 例、高血圧クリーゼ 1 例)、VEM 群で 1/186 例 (0.5% : 高血圧 1 例) で認められた。治験薬の減量に至った高血圧は Combo 450 群で 1/192 例 (0.5% : 高血圧 1 例)、VEM 群で 1/186 例 (0.5% : 高血圧 1 例) で認められた。

B2301 試験の Combo 450 群における、高血圧の初回発現時期の中央値 (範囲) は、132.0 (1~509) 日であった。

また、提出されたすべての臨床試験において、ENCO/BINI 投与、ENCO 又は BINI の単独投与により、重篤な高血圧を発現した患者の詳細は表 66 のとおりであった。

表 66 重篤な高血圧を発現した患者一覧 (B2301 試験、X2110 試験、A2301 試験及び X2201 試験)

試験名	投与群	年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.0)	Grade	発現時期 (日目)	治験薬との 因果関係	転帰
B2301 試験	Combo 300 群		女	高血圧	3	22	なし	回復
			男	高血圧性脳症	1	204	なし	回復
X2110 試験	ENCO 450 mg 群		男	高血圧性網膜症	1	282	あり	不明
			男	高血圧	3	44	あり	回復
A2301 試験	BINI 群		女	高血圧クリーゼ	3	17	なし	軽快
			男	高血圧クリーゼ	4	28	あり	回復
X2201 試験	BINI 45 mg 群		女	高血圧クリーゼ	3	5	あり	不明

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2301 試験における高血圧の発現例数は限られているものの、VEM 群と比較して Combo 450 群で Grade3 以上の高血圧の発現率が高かったこと、B2301 試験以外の臨床試験において、因果関係の否定できない重篤な高血圧が認められていること等から、ENCO/BINI 投与に際しては高血圧の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における高血圧の発現状況等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 出血について

申請者は、ENCO/BINI 投与による出血について、以下のように説明している。

出血として、MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に該当する事象を集計した。
B2301 試験における出血の発現状況は表 67 のとおりであった。

表 67 出血の発現状況（B2301 試験）

PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	Combo 450 群 192 例		VEM 群 186 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血	38 (19.8)	6 (3.1)	15 (8.1)	3 (1.6)
直腸出血	8 (4.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
血便排泄	6 (3.1)	0	0	0
血尿	5 (2.6)	0	3 (1.6)	0
脳出血	3 (1.6)	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.5)
鼻出血	2 (1.0)	0	4 (2.2)	1 (0.5)
月経過多	2 (1.0)	0	0	0
不正子宮出血	2 (1.0)	0	0	0
網膜出血	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0
挫傷	2 (1.0)	0	0	0
痔出血	2 (1.0)	0	0	0
結膜出血	1 (0.5)	0	0	0
斑状出血	1 (0.5)	0	0	0
出血性胃潰瘍	1 (0.5)	0	0	0
胃腸出血	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
歯肉出血	1 (0.5)	0	0	0
血腫	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
血精液症	1 (0.5)	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.5)	0	0	0
頭蓋内腫瘍出血	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
硬膜下血腫	1 (0.5)	0	0	0
子宮出血	1 (0.5)	0	0	0
出血性嚢胞	1 (0.5)	0	0	0
臃出血	0	0	2 (1.1)	0
処置後出血	0	0	1 (0.5)	0
創傷出血	0	0	1 (0.5)	0
閉経後出血	0	0	1 (0.5)	0

B2301 試験において、死亡に至った出血は VEM 群で認められず、Combo 450 群で 4/192 例（2.1%：脳出血 3 例、出血性胃潰瘍 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な出血は Combo 450 群で 7/192 例（3.6%：脳出血 3 例、出血性胃潰瘍、胃腸出血、頭蓋内腫瘍出血及び直腸出血各 1 例）、VEM 群で 3/186 例（1.6%：脳出血、鼻出血及び胃腸出血各 1 例）に認められた。このうち、Combo 450 群の胃腸出血 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出血は Combo 450 群で 3/192 例（1.6%：出血性胃潰瘍、頭蓋内腫瘍出血及び直腸出血各 1 例）に認められ、VEM 群では 1/186 例（0.5%：網膜出血 1 例）に認められた。治験薬の休薬に至った出血は Combo 450 群で 2/192 例（1.0%：直腸出血 2 例、胃腸出血及び不正子宮出血各 1 例（重複あり））、VEM 群で 2/186 例（1.1%：鼻出血及び胃腸出血各 1 例）に認められた。治験薬の減量に至った出血は認められなかった。

B2301 試験の Combo 450 群における、出血の初回発現時期の中央値（範囲）は、157.0（1～673）日であった。

また、B2301 試験の Combo 450 群又は A2301 試験の BINI 群において、ENCO/BINI 投与又は BINI 単独投与により重篤な出血を発現した患者の詳細は表 68 のとおりであった。

表 68 重篤又は死亡に至った出血を発現した患者一覧 (B2301 試験及び A2301 試験)

試験名	投与群	年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.0)	Grade	発現時期 (日目)	治験薬との 因果関係	転帰
B2301 試験	Combo 450 群		男	直腸出血	3	24	なし	回復
			男	頭蓋内腫瘍出血	4	258	なし	未回復
			男	出血性胃潰瘍	2	14	なし	死亡
			女	脳出血	4	202	なし	死亡
			男	脳出血	3	237	なし	死亡
			女	胃腸出血	3	22	あり	回復
			女	脳出血	4	185	なし	死亡
A2301 試験	BINI 群		男	出血	4	16	なし	死亡
			男	皮膚出血	3	59	なし	回復
			男	喀血	1	8	なし	回復
			女	腫瘍出血	3	124	あり	軽快
			女	頭蓋内出血	3	259	なし	回復

加えて、A2301 試験における出血の発現状況の概要は表 69 のとおりであった。

表 69 出血の発現状況の概要 (A2301 試験)

	例数 (%)	
	BINI 群 269 例	DTIC 群 114 例
全有害事象	30 (11.2)	5 (4.4)
Grade 3 以上の有害事象	4 (1.5)	2 (1.8)
死亡に至った有害事象	1 (0.4)	1 (0.9)
重篤な有害事象	5 (1.9)	2 (1.8)
投与中止に至った有害事象	2 (0.7)	0
休薬に至った有害事象	2 (0.7)	2 (1.8)
減量に至った有害事象	0	0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2301 試験において、VEM 群と比較して Combo 450 群で出血の発現率が高かったこと、A2301 試験において BINI 群で出血の発現率が高かったこと、B2301 試験及び A2301 試験で ENCO/BINI 投与又は BINI 単独投与との因果関係が否定できない重篤な出血が認められていること等から、ENCO/BINI 投与に際しては出血の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における出血の発現状況等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.9 手掌・足底発赤知覚不全症候群について

申請者は、ENCO/BINI 投与による手掌・足底発赤知覚不全症候群について、以下のように説明している。

手掌・足底発赤知覚不全症候群として、MedDRA PT の「手掌・足底発赤知覚不全症候群」に該当する事象を集計した。

B2301 試験における手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況は表 70 のとおりであった。

表 70 手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況 (B2301 試験)

PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)					
	Combo 450 群 192 例		ENCO 群 276 例		VEM 群 186 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (6.8)	0	129 (46.7)	30 (10.9)	26 (14.0)	2 (1.1)

B2301 試験において、死亡に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群及び重篤な手掌・足底発赤知覚不全症候群は認められなかった。治験薬の投与中止に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群は Combo 450 群及び VEM 群で認められず、ENCO 群で 8/276 例 (2.9% : 手掌・足底発赤知覚不全症候群 8 例) に認められた。治験薬の休薬に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群は Combo 450 群で 1/192 例 (0.5% : 手掌・足底発赤知覚不全症候群 1 例)、ENCO 群で 54/276 例 (19.6% : 手掌・足底発赤知覚不全症候群 54 例)、VEM 群で 2/186 例 (1.1% : 手掌・足底発赤知覚不全症候群 2 例) に認められた。治験薬の減量に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群は Combo 450 群で認められず、ENCO 群で 27/276 例 (9.8% : 手掌・足底発赤知覚不全症候群 27 例)、VEM 群で 2/186 例 (1.1% : 手掌・足底発赤知覚不全症候群 2 例) に認められた。

B2301 試験の Combo 450 群及び ENCO 群における、手掌・足底発赤知覚不全症候群の初回発現時期の中央値 (範囲) は、それぞれ 153.0 (57~438) 日及び 57.0 (1~870) 日であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

B2301 試験において、ENCO 群で高い発現率が認められていること、ENCO 群と比較して Combo 450 群では手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現率は低いものの、一定程度は認められていること等から、ENCO/BINI 投与に際しては手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現状況等については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.10 その他

機構は、ENCO 及び BINI の作用機序、並びに既承認の BRAF 阻害剤である DAB 及び MEK 阻害剤である TRA において注意が必要とされている有害事象の発現状況から、ENCO/BINI 投与により発現が想定される①ILD、②静脈血栓塞栓症、③骨髄抑制、④発熱、⑤腎機能障害及び⑥QT/QTc 間隔延長の ENCO 及び BINI による発現状況について申請者に説明を求め、申請者はそれぞれ以下のように回答した。

①ILD :

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患 (広域)」及び MedDRA PT の「肺障害」に該当する事象を集計した。

B2301 試験における ILD の発現状況は表 71 のとおりであった。

表 71 ILD の発現状況 (B2301 試験)

PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	Combo 450 群 192 例		VEM 群 186 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	1 (0.5)	0	2 (1.1)	1 (0.5)
ILD	1 (0.5)	0	0	0
肺浸潤	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肺障害	0	0	1 (0.5)	0

B2301 試験において、死亡に至った ILD は認められなかった。重篤な ILD は、Combo 450 群では認められず、VEM 群で 1/186 例 (0.5% : 肺浸潤 1 例) に認められたものの、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った ILD は認められなかった。治験薬の休薬に至った ILD は Combo 450 群で 1/192 例 (0.5% : ILD 1 例)、VEM 群では認められなかった。治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。

B2301 試験の Combo 450 群における、ILD の初回発現時期の中央値 (範囲) は、53 (53~53) 日であった。

また、提出されたすべての臨床試験において、ENCO/BINI 投与、ENCO 又は BINI の単独投与により、重篤な ILD を発現した患者の詳細は表 72 のとおりであった。

表 72 重篤な ILD を発現した患者一覧 (B2301 試験、X2101 試験、A2301 試験、X2109 試験及び X2201 試験)

試験名	投与群	年齢	性別	人種	PT (MedDRA ver.19.0)	Grade	発現時期 (日目)	治験薬との 因果関係	転帰
B2301 試験	ENCO 群	■	男	■	肺胞出血	3	203	なし	回復
X2101 試験	ENCO 300 mg 群	■	男	■	肺臓炎	2	182	なし	不明
A2301 試験	BINI 群	■	男	■	肺障害	3	72	あり	回復
			男	■	肺臓炎	2	104	あり	回復
			女	■	肺臓炎	3	54	あり	未回復
X2109 試験	ENCO/BINI 群	■	男	■	肺胞出血	3	3	なし	回復
X2201 試験	BINI 45 mg 群	■	男	■	肺障害	3	77	なし	不明

② 静脈血栓塞栓症 :

静脈血栓塞栓症として、MedDRA SMQ の「静脈の塞栓及び血栓」に該当する事象を集計した。

B2301 試験における静脈血栓塞栓症の発現状況は表 73 のとおりであった。

表 73 静脈血栓塞栓症の発現状況 (B2301 試験)

PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	Combo 450 群 192 例		VEM 群 186 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症	10 (5.2)	2 (1.0)	3 (1.6)	2 (1.1)
肺塞栓症	6 (3.1)	2 (1.0)	2 (1.1)	2 (1.1)
上大静脈症候群	1 (0.5)	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.5)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.5)	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.5)	0	0	0
肝静脈血栓症	0	0	1 (0.5)	0

B2301 試験において、死亡に至った静脈血栓塞栓症は Combo 450 群で認められず、VEM 群で 1/186 例 (0.5%：肺塞栓症) に認められたが、当該事象について治験薬との因果関係は否定された。重篤な静脈血栓塞栓症は Combo 450 群で 5/192 例 (2.6%：肺塞栓症 3 例、表在性静脈血栓症及び深部静脈血栓症各 1 例)、VEM 群で 2/186 例 (1.1%：肺塞栓症 2 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。治験薬の投与中止に至った静脈血栓塞栓症は Combo 450 群では認められず、VEM 群では 1/186 例 (0.5%：肺塞栓症 1 例) に認められた。治験薬の休業に至った静脈血栓塞栓症は Combo 450 群で 2/192 例 (1.0%：肺塞栓症 2 例)、VEM 群では認められなかった。治験薬の減量に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。

B2301 試験の Combo 450 群における、静脈血栓塞栓症の初回発現時期の中央値 (範囲) は、105.0 (1～543) 日であった。

また、B2301 試験及び A2301 試験において、ENCO/BINI 投与、ENCO 又は BINI の単独投与により重篤な静脈血栓塞栓症を発現した患者の詳細は表 74 のとおりであった。

表 74 重篤な静脈血栓塞栓症を発現した患者一覧 (B2301 試験及び A2301 試験)

試験名	投与群	年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.0)	Grade	発現時期 (日目)	治験薬との 因果関係	転帰
B2301 試験	Combo 450 群		男	表在性血栓性静脈炎	2	542	なし	回復
			男	深部静脈血栓症	1	1	なし	回復
			女	肺塞栓症	3	96	なし	回復
			男	肺塞栓症	4	88	なし	回復
			男	肺塞栓症	2	1	なし	回復
	Combo 300 群		女	深部静脈血栓症	2	63	なし	軽快
			男	肺塞栓症	3	109	なし	未回復
			女	肺塞栓症	3	504	なし	未回復
			男	網膜静脈閉塞	2	67	あり	未回復
			男	網膜静脈閉塞	4	86	あり	軽快
A2301 試験	BINI 群		男	網膜静脈閉塞	2	192	あり	未回復
			男	肺塞栓症	2	81	なし	軽快
			男	肺塞栓症	3	16	なし	回復
			女	深部静脈血栓症	3	27	なし	回復
			男	網膜静脈閉塞	3	44	あり	回復
			男	肺塞栓症	3	37	あり	回復
			男	網膜静脈閉塞	3	114	あり	軽快
			男	肺塞栓症	3	44	あり	回復
			男	網膜静脈閉塞	4	89	あり	未回復
			男	腸間膜静脈血栓症	2	85	なし	軽快

③骨髄抑制：

骨髄抑制として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する事象を集計した。

B2301 試験における骨髄抑制の発現状況は表 75 のとおりであった。

表 75 骨髄抑制の発現状況 (B2301 試験)

PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	Combo 450 群 192 例		VEM 群 186 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	40 (20.8)	13 (6.8)	28 (15.1)	9 (4.8)
貧血	29 (15.1)	8 (4.2)	14 (7.5)	4 (2.2)
好中球減少症	5 (2.6)	2 (1.0)	3 (1.6)	1 (0.5)
血小板減少症	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
白血球数減少	3 (1.6)	0	1 (0.5)	0
好中球数減少	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0
リンパ球減少症	2 (1.0)	0	5 (2.7)	3 (1.6)
血小板数減少	2 (1.0)	1 (0.5)	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	0	4 (2.2)	0
白血球減少症	1 (0.5)	0	3 (1.6)	0
リンパ球数減少	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (2.7)	1 (0.5)
正色素性正球性貧血	1 (0.5)	0	0	0
赤血球数減少	0	0	1 (0.5)	0

B2301 試験の Combo 450 群及び VEM 群において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。重篤な骨髄抑制は Combo 450 群で 4/192 例 (2.1%：貧血 4 例、血小板減少症 1 例 (重複あり))、VEM 群で 3/186 例 (1.6%：貧血 2 例、リンパ球減少症 1 例) に認められた。このうち、Combo 450 群の貧血 2 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骨髄抑制は Combo 450 群で 1/192 例 (0.5%：好中球減少症 1 例) に認められ、VEM 群では認められなかった。治験薬の休薬に至った骨髄抑制は Combo 450 群で 5/192 例 (2.6%：貧血 4 例、好中球減少症 1 例) に認められ、VEM 群で 3/186 例 (1.6%：貧血 2 例、好中球減少症 1 例) に認められた。治験薬の減量に至った骨髄抑制は Combo 450 群では認められず、VEM 群で 1/186 例 (0.5%：リンパ球減少症 1 例) に認められた。

また、B2301 試験の Combo 450 群において、ENCO/BINI 投与により重篤な骨髄抑制を発現した患者の詳細は表 76 のとおりであった。

表 76 重篤な骨髄抑制を発現した患者一覧 (B2301 試験)

年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.0)	Grade	発現時期 (日目)	治験薬との 因果関係	転帰
	男	貧血	3	312	なし	未回復
	男	貧血	3	217	あり	回復
	女	貧血	4	15	あり	軽快
	男	貧血	3	251	なし	未回復
	男	血小板減少症	2	255	なし	回復

④発熱：

発熱として、MedDRA PT の「発熱」、「体温上昇」、「発熱性好中球減少症」、「産褥期発熱」及び「新生児発熱」に該当する事象を集計した。

B2301 試験において、死亡に至った発熱は認められなかった。重篤な発熱は Combo 450 群で 6/192 例 (3.1%：発熱 6 例)、VEM 群で 2/186 例 (1.1%：発熱 2 例) に認められた。うち、Combo 450 群の発熱

1 例は、VEM 群の発熱 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発熱は Combo 450 群で 1/192 例（0.5%：発熱 1 例）に認められ、VEM 群では認められなかった。治験薬の休薬に至った発熱は Combo 450 群で 8/192 例（4.2%：発熱 8 例）、VEM 群で 11/186 例（5.9%：発熱 11 例）に認められた。治験薬の減量に至った発熱は Combo 450 群で 1/192 例（0.5%：発熱 1 例）に認められ、VEM 群では 3/186 例（1.6%：発熱 3 例）に認められた。

また、B2301 試験の Combo 450 群において、ENCO/BINI 投与により重篤な発熱を発現した患者の詳細は表 77 のとおりであった。

表 77 重篤な発熱を発現した患者一覧（B2301 試験）

年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.0)	Grade	発現時期 (日目)	治験薬との 因果関係	転帰
	男	発熱	3	310	なし	回復
	女	発熱	3	179	なし	回復
	女	発熱	2	106	なし	回復
	男	発熱	3	47	あり	回復
	男	発熱	3	72	なし	回復
	男	発熱	3	147	なし	回復
	男	発熱	3	124	なし	未回復

⑤腎機能障害：

腎機能障害として、MedDRA SMQ の「急性腎不全（広域）」に該当する事象を集計した。

B2301 試験において、死亡に至った腎機能障害は Combo 450 群には認められず、VEM 群で 1/186 例（0.5%：腎不全 1 例）に認められたが、当該事象について治験薬との因果関係は否定された。重篤な腎機能障害は Combo 450 群で 6/192 例（3.1%：急性腎障害 3 例、血中クレアチニン増加、腎不全及び腎機能障害各 1 例）、VEM 群で 3/186（1.6%：腎不全、腎機能障害及び急性腎障害各 1 例）に認められた。このうち、Combo 450 群の急性腎障害及び腎不全各 1 例及び VEM 群の急性腎障害 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腎機能障害は Combo 450 群で 2/192 例（1.0%：血中クレアチニン増加 2 例）に認められ、VEM 群では 1/186 例（0.5%：急性腎障害 1 例）に認められた。治験薬の休薬に至った腎機能障害は Combo 450 群で 8/192 例（4.2%：血中クレアチニン増加 4 例、腎不全及び急性腎障害各 2 例）、VEM 群で 6/186 例（3.2%：血中クレアチニン増加 4 例、急性腎障害 2 例、タンパク尿 1 例（重複あり））に認められた。治験薬の減量に至った腎機能障害は Combo 450 群では認められず、VEM 群で 2/186 例（1.1%：腎不全 2 例）に認められた。

また、B2301 試験の Combo 450 群において、ENCO/BINI 投与により重篤な腎機能障害を発現した患者の詳細は表 78 のとおりであった。

表 78 重篤な腎機能障害を発現した患者一覧（B2301 試験）

年齢	性別	PT (MedDRA ver.19.0)	Grade	発現時期 (日目)	治験薬との 因果関係	転帰
	男	急性腎障害	4	11	あり	回復
	女	急性腎障害	2	189	なし	回復
	男	腎機能障害	3	163	なし	未回復
	女	腎不全	3	10	あり	回復
	男	血中クレアチニン増加	2	29	なし	回復
	男	急性腎障害	3	391	なし	回復

⑥QT/QTc 間隔延長

QT/QTc 間隔延長として、MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント/QT 延長（狭域）」に該当する事象を集計した。

B2301 試験において、死亡に至った QT/QTc 間隔延長、重篤な QT/QTc 間隔延長は認められなかった。治験薬の投与中止に至った QT/QTc 間隔延長は、Combo 450 群では認められず、VEM 群で 1/186 例 (0.5%: 心電図 QT 延長 1 例) に認められた。治験薬の休薬に至った QT/QTc 間隔延長及び治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

B2301 試験における ENCO/BINI 投与による QTcF の変化は、表 79 のとおりであった。なお、QTcF 値の変化が認められた患者のうち、重篤な QT/QTc 間隔延長に関連する症状を発現した患者は認められなかった。

表 79 ENCO/BINI 投与による QTcF 値の変化 (B2301 試験)

	日本人集団 3 例	外国人集団 189 例	全体集団 192 例
最大値			
>480 ms	1 (33.3)	6 (3.2)	7 (3.6)
>500 ms	0	1 (0.5)	1 (0.5)
>550 ms	0	0	0
ベースラインからの増加 (最大値)			
>30 ms	2 (66.7)	48 (25.4)	50 (26.0)
>60 ms	0	10 (5.3)	10 (5.2)
>100 ms	0	1 (0.5)	1 (0.5)
ベースラインからの増加 (最大値) の平均値 [90%CI] (ms)	26.8 [5.6, 47.9]	21.3 [18.9, 23.8]	21.4 [19.0, 23.9]

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ILD、静脈血栓塞栓症、骨髄抑制、発熱及び腎機能障害については、臨床試験において、ENCO/BINI 投与又は BINI 単独投与との因果関係が否定されていない重篤な事象が認められ、また、QT/QTc 間隔延長については、QTcF 値の変化が認められた。しかしながら、各事象の発現例数は限定的であり、現時点においては、これらの事象の発現について特別な注意喚起は必要ないと考える。ただし、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新た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判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

ENCO 及び BINI の申請効能・効果は「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 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。
- 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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項に下記の旨を注意喚起した上で、ENCO 及び BINI の効能・効果を申請どおり「**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。
- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 ENCO/BINI の投与対象及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、**BRAF V600** 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する ENCO/BINI に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.3.2018) :
 BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する初回治療として、ENCO/BINI 投与は推奨される。また、ENCO/BINI 投与は二次治療以降の治療選択肢の一つである。
- ESMO ガイドライン (2015 年版) :
 遠隔転移を有する悪性黒色腫に対して併用投与される **BRAF** 阻害剤の一つとして ENCO が挙げられ、**MEK** 阻害剤の一つとして BINI が挙げられている。

BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫における ENCO/BINI の投与対象について、申請者は以下のように説明した。

ENCO/BINI の臨床的有用性が示された臨床試験は B2301 試験であり、B2301 試験の対象患者とされた、バイオメリュー・ジャパン社の「THxID **BRAF** キット」により **BRAF V600E** 又は **V600K** 変異を有することが確認された根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療選択肢の一つとして、ENCO/BINI 投与は位置付けられると考える。

なお、術後補助療法としての ENCO/BINI 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法における ENCO/BINI 投与は推奨できないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に B2301 試験に組み入れられた患者は **BRAF V600E** 又は **V600K** 変異を有する患者であった旨を記載し、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、ENCO 及び BINI の申請効能・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。
- 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。

また、ENCO/BINI 投与と既承認の抗悪性腫瘍剤との使い分けについて、申請者は以下のように説明した。

ENCO/BINI 投与の対象となる 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、DAB/TRA 投与、DAB 単独投与、VEM 単独投与、NIVO/IPI 投与、NIVO 単独投与、IPI 単独投与又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）単独投与が既に本邦で承認されている。それぞれの抗悪性腫瘍剤との使い分けについては、下記のように考える。

- DAB/TRA 投与又は DAB 単独投与との使い分け：ENCO/BINI 投与と DAB/TRA 投与又は DAB 単独投与との有効性及び安全性を同一試験で比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの抗悪性腫瘍剤を優先すべきかについて不明である。それぞれの治療の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。
- VEM 単独投与との使い分け：B2301 試験において、ENCO/BINI 投与は VEM 単独投与に対する優越性がある有効性の結果が示されたことから、VEM 単独投与よりも ENCO/BINI 投与が優先的に選択されると考える。
- NIVO/IPI 投与、NIVO 単独投与、IPI 単独投与又はペムブロリズマブ（遺伝子組換え）単独投与との使い分け：ENCO/BINI 投与とこれらの抗悪性腫瘍剤との有効性及び安全性を同一試験で比較した臨床試験成績は得られていないことから、現時点ではいずれの抗悪性腫瘍剤を優先すべきかについて不明である。ただし、NCCN ガイドライン（v.3.2018）において、早期に奏効を得られることに臨床的な意義があると考えられる場合には、BRAF 阻害剤及び MEK 阻害剤を優先すべき旨が記載されており、当該患者においては ENCO/BINI 投与又は DAB/TRA 投与が優先的に選択される等、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、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、ENCO 及び BINI の効能・効果を申請どおり「**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。
- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5 用法・用量について

BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に係る ENCO 及び BINI の申請用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項は、それぞれ下表のように設定されていた。

	用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意
ENCO	BINI との併用において、通常、成人には ENCO として 1 回 450 mg を 1 日 1 回経口投与する。	• BINI を中止した場合には、患者の臨床的有用性を踏まえ、1 段階減量（1 回 300 mg [1 日 1 回]）とした上で、ENCO 投与を継続することができる。 • BINI を休薬している期間は、ENCO の減量を考慮すること [ENCO 450 mg 単独投与は、忍容性が低下するため推奨されない]。 • 副作用発現時の ENCO の休薬・減量・中止の目安について
BINI	ENCO との併用において、通常、成人には BINI として 1 回 45 mg を 1 日 2 回、12 時間毎を目安に経口投与する。	• 中等度以上の肝機能障害のある患者では、1 回 15 mg（1 日 2 回）へ減量すること。 • ENCO を中止した場合は、BINI を中止すること。 • ENCO を休薬した場合は、BINI を休薬すること。 • 副作用発現時の BINI の休薬・減量・中止の目安について

機構は、「6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する ENCO の投与について」、「6.R.3 肝機能障害を有する患者に対する BINI の投与について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、ENCO 及び BINI の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を下表のように設定することが適切であると判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意
ENCO	BINI との併用において、通常、成人には ENCO として 450 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	• 肝機能障害患者では、ENCO の血中濃度が上昇するとの報告があるため、ENCO の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。 • ENCO 単独投与時の忍容性を検討した臨床試験では、1 日 1 回 450 mg 投与は ENCO の最大耐用量を上回る可能性が示唆されている。BINI を休薬又は中止した場合には、ENCO の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。 • 副作用発現時の ENCO の休薬・減量・中止の目安について
BINI	ENCO との併用において、通常、成人には BINI として 1 回 45 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	• 中等度以上の肝機能障害患者では、BINI の血中濃度が上昇するとの報告があるため、BINI の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。 • ENCO を休薬又は中止した場合には、BINI をそれぞれ休薬又は中止すること。 • 副作用発現時の BINI の休薬・減量・中止の目安について

7.R.5.1 ENCO 及び BINI の用法・用量について

申請者は、BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する ENCO 及び BINI の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量で B2301 試験が実施され、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 ENCO/BINI 投与の臨床的有用性が示されたことから、B2301 試験における設定に基づき、ENCO 及び BINI の申請用法・用量を設定した。また、臨床的有用性が示されているのは ENCO/BINI 投与のみであり、ENCO 又は BINI の単独投与並びに ENCO 及び BINI と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与したときの臨床的有用性が示された成績は得られていないことから、これらの投与は推奨されず用法・用量において、ENCO/BINI 投与に限定する旨を設定した。

- 国際共同第 I 相試験（X2101 試験）において、ENCO 投与の RP2D が 300 mg QD と決定されたこと（7.1.3.1 参照）。
- 海外第 I 相試験（162-111 試験）において、BINI 投与の RP2D が 45 mg BID と決定されたこと（7.1.4.1 参照）。
- 上記の試験成績を基に設定した用法・用量で海外第 I b/II 相試験（X2110 試験）が実施され、ENCO/BINI 投与における ENCO の RP2D が 450 mg QD と決定されたこと（7.1.4.2 参照）。また、

BINI 45 mg BID のみの評価ではあるものの、ENCO との併用で、BINI の定常状態における AUC の上昇に伴い PFS が延長する傾向が認められたこと（6.2.10.3.1 参照）。

上記に加えて、①ENCO については、BINI を休薬又は中止した際に ENCO の減量を考慮する旨、及び②BINI については、ENCO を休薬又は中止した際に BINI をそれぞれ休薬又は中止する旨を、それぞれ下記の理由から、用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定した。

- B2301 試験においては、BINI を休薬又は中止した際に ENCO を減量する設定とはしていなかった。しかしながら、X2101 試験の拡大パートにおいて、ENCO 単独投与の MTD とされた 450 mg QD で投与を開始した最初の患者の 10/34 例で DLT が発現し、うち 7 例で 300 mg QD への減量が必要であった（7.1.3.1 参照）。当該安全性情報に加え、B2301 試験において、BINI を中止した後に ENCO を 300 mg に減量して投与を継続した患者の 1/2 例で奏効が認められたこと、及び VEM 群と比較して ENCO 群（300 mg QD）で PFS が延長する傾向が認められたことから、ENCO 300 mg QD の有効性は期待できることを考慮し、BINI を休薬又は中止した際の ENCO の減量に関する注意喚起を設定した。
- B2301 試験においては、ENCO を休薬した際に BINI を休薬する設定とはしていなかったものの、ENCO を休薬又は中止した際に BINI の単独投与を継続した場合の有効性及び安全性は確立していないことから、BINI も休薬又は中止する旨の注意喚起を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、BINI を休薬又は中止した上で ENCO の用量調節を行った際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られておらず、現時点において BINI を休薬又は中止した際の ENCO の至適用量については不明であることから、ENCO を 300 mg QD に減量する旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する根拠は乏しいと考える。

以上より、下記のように整備した内容を ENCO 及び BINI の用法・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ことが適切であると判断した。

<ENCO>

- 用法・用量
BINI との併用において、通常、成人には ENCO として 450 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 用法・用量に関連する使用上の注意
ENCO 単独投与時の忍容性を検討した臨床試験では、1 日 1 回 450 mg 投与は ENCO の最大耐用量を上回る可能性が示唆されている。BINI を休薬又は中止した場合には、ENCO の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。

<BINI>

- 用法・用量
ENCO との併用において、通常、成人には BINI として 1 回 45 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 用法・用量に関連する使用上の注意
ENCO を休薬又は中止した場合には、BINI をそれぞれ休薬又は中止すること。

7.R.5.2 ENCO 及び BINI の用量調節について

申請者は、ENCO 及び BINI の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

B2301 試験では、ENCO 及び BINI の休薬・減量・中止基準、並びに副作用に対する具体的な治療が設定され、当該基準に従うことにより ENCO/BINI 投与の臨床的有用性が確認されたことから、当該基準を基にした用量調節の目安を ENCO 及び BINI の用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、承認申請時に設定された ENCO 及び BINI の減量・休薬・中止の目安を下記のように整備した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定することが適切であると判断した。

<ENCO>

- ENCO 投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、ENCO を休薬、減量又は中止すること。

表 80 ENCO を減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル*	投与量
通常投与量	450 mg QD
1 段階減量	300 mg QD
2 段階減量	200 mg QD
3 段階減量	100 mg QD
4 段階減量	50 mg QD
5 段階減量	投与中止

*：減量を要した有害事象が Grade 1 以下に回復し、他に合併する有害事象がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

表 81 副作用発現時の ENCO の用量調節基準

副作用	程度*	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は 1 段階減量で投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量で投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量で投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量で投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。7 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量で投与。7 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。14 日以内に回復し再開する場合、同量で投与。14 日超で回復し再開する場合、1 段階減量で投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及び Grade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3-4（血清クレアチニン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量で投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。
心電図 QT 延長	500 ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60 ms 以下の場合	QTc 値が 500 ms を下回るまで休薬。再開する場合、1 段階減量して再開すること。ただし、再発した場合は投与中止。
	500 ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60 ms を超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で再開。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量で投与。
	Grade 4	投与中止。
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 2	15 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量で投与することを考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量で投与。ただし、再発を繰り返す場合、1 段階減量で投与又は投与中止することも考慮。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量で投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

* : Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

<BINI>

- BINI 投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、BINI を休薬、減量又は中止すること。

表 82 BINI を減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル*	投与量
通常投与量	45 mg BID
1 段階減量	30 mg BID
2 段階減量	15 mg BID
3 段階減量	投与中止

*：減量を要した有害事象が Grade 1 以下に回復し、他に合併する有害事象がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

表 83 副作用発現時の BINI の用量調節基準

副作用	程度*	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は 1 段階減量で投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量で投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。14 日以内に回復し再開する場合、同量で投与。14 日超で回復し再開する場合、1 段階減量で投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。7 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量で投与。7 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量で投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及び Grade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3（筋症状又はクレアチニン上昇を伴う場合）及び Grade 4	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量で投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。
心臓駆出率低下	無症候性で左室駆出率が投与前より 10%以上減少、又は正常下限を下回る場合	回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量で投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 3-4	投与中止。
心電図 QT 延長	500 ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60 ms 以下の場合	QTc 値が 500 ms を下回るまで休薬。再開する場合、1 段階減量して再開すること。ただし、再発した場合、投与中止。
	500 ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60 ms を超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量で投与。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量で投与。
	Grade 4	投与中止。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量で投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

*：Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

7.R.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 ENCO 及び BINI の安全性等を検討することを目的として、ENCO 及び BINI が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査では、B2301 試験に組み入れられた日本人症例数が極めて限られていることから、安全性検討事項に限らず、ENCO/BINI 投与された患者に対する使用実態下の有害事象全般を情報収集する計画とした。

調査予定症例数については、国内における *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者の症例数は限られていることから、実施可能性等を考慮し、150 例と設定した。

観察期間については、B2301 試験において、有害事象は概ね 12 カ月以内に認められていること等を考慮し、12 カ月と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して ENCO/BINI 投与された際の安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は ENCO/BINI 投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、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判断した。

本調査の安全性検討事項については、B2301 試験等における有害事象の発現状況を基に、ENCO/BINI 投与時に特に注意を要する有害事象と考えられる眼障害、心機能障害、肝機能障害、横紋筋融解症、皮膚悪性腫瘍、高血圧、出血及び手掌・足底発赤知覚不全症候群を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の発現状況等を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

なお、ENCO 及び BINI は、主に併用で使用されると考えられることから、ENCO/BINI 投与時における安全性等を検討することが可能な調査計画とすることは適切であると考ええる。

7.2 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「7.1 評価資料」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。

7.2.1 国内第 I 相試験 (X1101 試験)

有害事象は全例に認められ、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。各群で発現率が 60%以上の有害事象は、30 mg 群で低アルブミン血症及び血中アルカリホスファターゼ増加各 5 例 (83.3%)、食欲減退、網膜剥離、下痢、皮膚乾燥、発熱、ALT 増加、AST 増加、血中 CK 増加及びリパーゼ増加各 4 例 (66.7%)、45 mg 群で血中 CK 増加 13 例 (86.7%)、AST 増加 11 例 (73.3%)、網膜剥離 9 例 (60.0%) であった。

重篤な有害事象は、30 mg 群で 4/6 例 (66.7%)、45 mg 群で 6/15 例 (40.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、30 mg 群で 1/6 例 (16.7%)、45 mg 群で 5/15 例 (33.3%) に認められた。各群で 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、45 mg 群で血中 CK 増加 2 例 (13.3%) 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。

7.2.2 国際共同第 I 相試験 (X2101 試験)

7.2.2.1 用量漸増パート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①50 mg QD 群で 4/4 例 (100%)、②100 mg QD 群で 10/10 例 (100%)、③150 mg QD 群で 6/6 例 (100%)、④75 mg BID 群で 3/3 例 (100%)、⑤200 mg QD 群で 4/4 例 (100%)、⑥100 mg BID 群で 4/5 例 (80.0%)、⑦300 mg QD 群で 5/5 例 (100%)、⑧150 mg BID 群で 4/4 例 (100%)、⑨450 mg QD 群で 6/6 例 (100%)、⑩550 mg QD 群で 4/5 例 (80.0%)、⑪700 mg QD 群で 2/2 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 80%以上の有害事象は、④で悪心、過角化及び毛孔性角化症各 3 例 (100%)、⑥で四肢痛 4 例 (80.0%)、⑦で手掌・足底発赤知覚不全症候群 4 例 (80.0%)、⑩で食欲減退及び嘔吐各 4 例 (80.0%)、⑪で嘔吐及び筋肉痛各 2 例 (100%) であった。

重篤な有害事象は、①で 2/4 例 (50.0%)、②で 7/10 例 (70.0%)、③で 3/6 例 (50.0%)、④で 2/3 例 (66.7%)、⑤で 3/4 例 (75.0%)、⑥で 2/5 例 (40.0%)、⑦で 4/5 例 (80.0%)、⑧で 2/4 例 (50.0%)、⑨で 2/6 例 (33.3%)、⑩で 3/5 例 (60.0%)、⑪で 1/2 例 (50.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、②で頭蓋内圧上昇 2 例 (20.0%)、⑦で全身健康状態低下 2 例 (40.0%) であった。このうち、⑦の全身健康状態低下 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、②で 1/10 例 (10.0%)、⑦で 1/5 例 (20.0%)、⑨で 1/6 例 (16.7%)、⑩で 1/5 例 (20.0%)、⑪で 1/2 例 (50.0%) に認められた。各群で 2 例以上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なかった。

7.2.2.2 拡大パート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、悪性黒色腫患者で 34/35 例 (97.1%)、CRC 患者で 17/18 例 (94.4%) に認められた。いずれかの患者で発現率が 40%以上の有害事象は、表 84 のとおりであった。

表 84 いずれかの患者で発現率が 40%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	悪性黒色腫 35 例		CRC 18 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	35 (100)	28 (80.0)	18 (100)	13 (72.2)
精神障害				
不眠症	16 (45.7)	2 (5.7)	6 (33.3)	1 (5.6)
胃腸障害				
悪心	23 (65.7)	4 (11.4)	3 (16.7)	0
嘔吐	17 (48.6)	3 (8.6)	8 (44.4)	2 (11.1)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	15 (42.9)	0	5 (27.8)	0
皮膚乾燥	15 (42.9)	1 (2.9)	7 (38.9)	0
過角化	14 (40.0)	1 (2.9)	7 (38.9)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	19 (54.3)	4 (11.4)	12 (66.7)	3 (16.7)
そう痒症	13 (37.1)	1 (2.9)	8 (44.4)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	17 (48.6)	7 (20.0)	7 (38.9)	2 (11.1)
筋肉痛	22 (62.9)	5 (14.3)	8 (44.4)	2 (11.1)

重篤な有害事象は、悪性黒色腫患者で 18/35 例 (51.4%)、CRC 患者で 8/18 例 (44.4%) に認められた。各患者で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、悪性黒色腫患者で悪心 7 例 (20.0%)、筋肉痛 4 例

(11.4%)、嘔吐、疲労及び関節痛各 3 例 (8.6%)、無力症及び発熱各 2 例 (5.7%)、CRC 患者で腸閉塞 3 例 (16.7%)、嘔吐、腹痛及び背部痛各 2 例 (11.1%) であった。このうち、悪性黒色腫患者の悪心 6 例 (17.1%)、筋肉痛 4 例 (11.4%)、疲労及び関節痛各 3 例 (8.6%)、嘔吐及び無力症各 2 例 (5.7%)、発熱 1 例 (2.9%) 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、悪性黒色腫患者で 8/35 例 (22.9%)、CRC 患者で 3/18 例 (16.7%) に認められた。各患者で 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、悪性黒色腫患者で筋肉痛及び関節痛各 2 例 (5.7%) 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。

7.2.3 国際共同第Ⅲ相試験 (B2301 試験)

有害事象は、Combo 450 群で 189/192 例 (98.4%)、ENCO 群で 191/192 例 (99.5%)、VEM 群で 185/186 例 (99.5%) 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、Combo 450 群で 169/192 例 (88.0%)、ENCO 群で 191/192 例 (99.5%)、VEM 群で 180/186 例 (96.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は表 85 のとおりであった。

表 85 いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)					
	Combo 450 群 192 例		ENCO 群 192 例		VEM 群 186 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	189 (98.4)	111 (57.8)	191 (99.5)	127 (66.1)	185 (99.5)	118 (63.4)
胃腸障害						
下痢	70 (36.5)	5 (2.6)	26 (13.5)	3 (1.6)	63 (33.9)	4 (2.2)
悪心	79 (41.1)	3 (1.6)	74 (38.5)	8 (4.2)	63 (33.9)	3 (1.6)
皮膚及び皮下組織障害						
脱毛症	26 (13.5)	0	107 (55.7)	0	68 (36.6)	0
皮膚乾燥	27 (14.1)	0	58 (30.2)	0	42 (22.6)	0
過角化	27 (14.1)	1 (0.5)	72 (37.5)	7 (3.6)	54 (29.0)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (6.8)	0	98 (51.0)	26 (13.5)	26 (14.0)	2 (1.1)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	49 (25.5)	1 (0.5)	84 (43.8)	18 (9.4)	83 (44.6)	11 (5.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	55 (28.6)	4 (2.1)	48 (25.0)	1 (0.5)	57 (30.6)	4 (2.2)

重篤な有害事象は、Combo 450 群で 66/192 例 (34.4%)、ENCO 群で 65/192 例 (33.9%)、VEM 群で 69/186 例 (37.1%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、Combo 450 群で発熱 6 例 (3.1%)、貧血及び腹痛各 4 例 (2.1%)、肺炎、脳出血、肺塞栓症、嘔吐、急性腎障害及び全身健康状態低下各 3 例 (1.6%)、ENCO 群で悪心及び嘔吐各 6 例 (3.1%)、背部痛及び疼痛各 4 例 (2.1%)、中枢神経系転移、高血糖、顔面麻痺、筋骨格痛、筋肉痛及び発熱各 3 例 (1.6%)、VEM 群で全身健康状態低下 6 例 (3.2%)、不全片麻痺、呼吸困難及び関節痛各 3 例 (1.6%) であった。このうち、Combo 450 群の貧血及び腹痛各 2 例、嘔吐、急性腎障害、発熱及び全身健康状態低下各 1 例、ENCO 群の顔面麻痺、悪心、嘔吐及び発熱各 3 例、高血糖、背部痛、筋肉痛及び疼痛各 2 例、筋骨格痛 1 例、VEM 群の関節痛 3 例、全身健康状態低下 2 例、不全片麻痺及び呼吸困難各 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、Combo 450 群で 24/192 例 (12.5%)、ENCO 群で 27/192 例 (14.1%)、VEM 群で 31/186 例 (16.7%) に認められた。各群で 3 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、Combo 450 群で ALT 増加及び AST 増加各 5 例 (2.6%)、ENCO 群で手掌・足

底発赤知覚不全症候群 5 例 (2.6%)、嘔吐 3 例 (1.6%)、VEM 群で光線過敏性反応、関節痛及び γ -GTP 増加各 3 例 (1.6%) であった。このうち、Combo 450 群の ALT 増加及び AST 増加各 4 例、ENCO 群の手掌・足底発赤知覚不全症候群 5 例、嘔吐 3 例、VEM 群の光線過敏性反応、関節痛及び γ -GTP 増加各 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4 国際共同第Ⅲ相試験 (A2301 試験)

有害事象は、BINI 群で 269/269 例 (100%)、DTIC 群で 104/114 例 (91.2%) 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、BINI 群で 260/269 例 (96.7%)、DTIC 群で 78/114 例 (68.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は表 86 のとおりであった。

表 86 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.18.1)	例数 (%)			
	BINI 群 269 例		DTIC 群 114 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	269 (100)	183 (68.0)	104 (91.2)	52 (45.6)
胃腸障害				
下痢	108 (40.1)	4 (1.5)	13 (11.4)	1 (0.9)
悪心	79 (29.4)	4 (1.5)	37 (32.5)	1 (0.9)
嘔吐	57 (21.2)	6 (2.2)	14 (12.3)	0
皮膚及び皮下組織障害				
ざ瘡様皮膚炎	95 (35.3)	7 (2.6)	1 (0.9)	0
発疹	98 (36.4)	11 (4.1)	1 (0.9)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	60 (22.3)	6 (2.2)	36 (31.6)	3 (2.6)
末梢性浮腫	97 (36.1)	1 (0.4)	3 (2.6)	0
臨床検査				
血中 CK 増加	113 (42.0)	52 (19.3)	3 (2.6)	0

重篤な有害事象は、BINI 群で 91/269 例 (33.8%)、DTIC 群で 25/114 例 (21.9%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、BINI 群で全身健康状態悪化 12 例 (4.5%)、網膜静脈閉塞 5 例 (1.9%)、肺塞栓症 4 例 (1.5%)、敗血症、皮膚感染、貧血、呼吸困難、嘔吐及び血中 CK 増加各 3 例 (1.1%) であった。このうち、BINI 群の網膜静脈閉塞 5 例、血中 CK 増加 3 例、肺塞栓症及び嘔吐各 2 例、皮膚感染、貧血及び呼吸困難各 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、BINI 群で 66/269 例 (24.5%)、DTIC 群で 9/114 例 (7.9%) に認められた。各群で 3 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、BINI 群で駆出率減少 10 例 (3.7%)、網膜静脈閉塞及び血中 CK 増加各 5 例 (1.9%)、網膜剥離 4 例 (1.5%)、ざ瘡様皮膚炎、筋力低下、全身健康状態低下、ALT 増加及び AST 増加各 3 例 (1.1%) であった。このうち、BINI 群の駆出率減少 10 例、網膜静脈閉塞及び血中 CK 増加各 5 例、網膜剥離 4 例、ざ瘡様皮膚炎、筋力低下、ALT 増加及び AST 増加各 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.5 海外第Ⅰ相試験 (A2101 試験)

有害事象は 2/4 例 (50.0%) 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も 2/4 例 (50.0%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は潮紅 2 例 (50.0%) であった。

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。

7.2.6 海外第 I 相試験 (A2101J 試験)

有害事象は、9/37 例 (24.3%) 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 6/37 例 (16.2%) に認められた。発現率が 5% 以上の有害事象は、好中球数減少 3 例 (8.1%)、失神寸前の状態 2 例 (5.4%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/37 例 (2.7%) 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、視力低下 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.7 海外第 I 相試験 (A2102 試験)

有害事象は 3/6 例 (50.0%) 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 2/6 例 (33.3%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象はなかった。

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。

7.2.8 海外第 I 相試験 (A2103 試験)

有害事象は、4/12 例 (33.3%) 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 4/12 例 (33.3%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、悪心 2 例 (16.7%) であった。

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。

7.2.9 海外第 I 相試験 (A2104 試験)

有害事象は、肝機能正常者で 5/10 例 (50.0%)、軽度肝機能障害患者で 2/6 例 (33.3%)、中等度肝機能障害患者で 2/6 例 (33.3%)、重度肝機能障害患者で 3/5 例 (60.0%) 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、肝機能正常者で 5/10 例 (50.0%)、軽度肝機能障害患者で 1/6 例 (16.7%)、中等度肝機能障害患者で 1/6 例 (16.7%)、重度肝機能障害患者で 1/5 例 (20.0%) に認められた。各集団で 2 例以上に認められた有害事象は、軽度肝機能障害患者で頭痛 2 例 (33.3%)、重度肝機能障害患者で頭痛 2 例 (40.0%) であった。

重篤な有害事象は、重度肝機能障害患者で 1 例 (20.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は交通事故及び失神各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

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。

7.2.10 海外第 I 相試験 (A2105 試験)

有害事象は 14/15 例 (93.3%) 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 14/15 例 (93.3%) に認められた。発現率が 30% 以上の有害事象は、そう痒症 12 例 (80.0%)、ざ瘡様皮膚炎 10 例 (66.7%)、適用部位刺激感 8 例 (53.3%)、腹痛 6 例 (40.0%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3/15 例 (20.0%) 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嘔吐、斑状丘疹状皮疹及びざ瘡様皮膚炎各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.11 海外第 I 相試験 (162-0601 試験)

有害事象は、5 mg 群で 1/4 例 (25.0%)、20 mg 群で 2/4 例 (50.0%)、40 mg 群で 1/4 例 (25.0%)、プラセボ群で 4/5 例 (80.0%) に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 20 mg 群で 1/4 例 (25.0%)、40 mg 群で 1/4 例 (25.0%)、プラセボ群で 1/5 例 (20.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、プラセボ群で頭痛 2 例 (40.0%) であった。

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。

7.2.12 海外第 I 相試験 (162-0602 試験)

有害事象は、①5 mg QD 投与群で 6/6 例 (100%)、②10 mg QD 投与群で 6/6 例 (100%)、③20 mg QD 投与群で 4/4 例 (100%)、④20 mg BID 投与群で 6/6 例 (100%)、⑤80 mg 単回投与群で 3/4 例 (75.0%)、⑥40 mg QD 投与群で 6/6 例 (100%)、⑦60 mg QD 投与群で 6/6 例 (100%)、⑧プラセボ群で 9/12 例 (75.0%) 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①で 5 例 (83.3%)、②で 6 例 (100%)、③で 4 例 (100%)、④で 6 例 (100%)、⑤で 1 例 (25.0%)、⑥で 6 例 (100%)、⑦で 6 例 (100%)、⑧で 8 例 (66.7%) に認められた。各群で 4 例以上に認められた有害事象は、①で頭痛 5 例 (83.3%)、②で下痢 4 例 (66.7%)、④で発疹 6 例 (100%)、⑥で掻癢 6 例 (100%)、下痢 5 例 (83.3%)、紅斑性皮疹 4 例 (66.7%)、⑦で頭痛及び発疹各 4 例 (66.7%)、⑧で頭痛及び下痢 4 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、④で 1/6 例 (16.7%)、⑥で 1/6 例 (16.7%)、⑦で 2/6 (33.3%)、⑧で 1/12 例 (8.3%) 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、④で発疹及び顔面腫脹各 1 例 (16.7%)、⑥で斑状皮疹 1 例 (16.7%)、⑦で掻癢、発疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例 (16.7%)、⑧で霧視 1 例 (8.3%) であった。このうち、プラセボ群の霧視 1 例以外は、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.13 海外第 I 相試験 (162-104 試験)

有害事象は 1/12 例 (8.3%) 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 1/12 例 (8.3%) に認められた。認められた有害事象は頭痛 1 例 (8.3%) であった。

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。

7.2.14 海外第 I 相試験 (162-105 試験)

有害事象は、BINI 群で 1/15 例 (6.7%)、ENCO 群で 15/15 例 (100%) に認められ、因果関係が否定できない有害事象も BINI 群で 1/15 例 (6.7%)、ENCO 群で 15/15 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 30%以上の有害事象は、ENCO 群で頭痛 14 例 (93.3%)、潮紅 12 例 (80.0%)、熱感 8 例 (53.3%)、悪心及び悪寒各 7 例 (46.7%)、腹痛 5 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は ENCO 群で 1/14 例 (7.1%) 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嘔吐 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.15 海外第 I 相試験 (162-106 試験)

有害事象は、重度腎機能障害患者で 2/6 例 (33.3%) 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、重度腎機能障害患者で 1/6 例 (16.7%) に認められた。各集団で認められた有害事象は、重度腎機能障害患者で頭痛及び筋肉痛各 1 例 (16.7%) であった。

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。

7.2.16 海外第 I 相試験 (818-101 試験)

有害事象は、肝機能正常者で 5/6 例 (83.3%)、軽度肝機能障害患者で 6/7 例 (85.7%) 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、肝機能正常者で 5/6 例 (83.3%)、軽度肝機能障害患者で 4/7 例 (57.1%) に認められた。各集団で 2 例以上に認められた有害事象は、肝機能正常者で頭痛 2 例 (33.3%)、軽度肝機能障害患者で頭痛及び薬疹各 2 例 (28.6%) であった。

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。

7.2.17 海外第 I 相試験 (818-102 試験)

有害事象は、空腹時投与で 27/34 例 (79.4%)、食後投与で 34/37 例 (91.9%) 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空腹時投与で 27/34 例 (79.4%)、食後投与で 34/37 例 (91.9%) に認められた。各投与時で発現率が 10%以上の有害事象は、空腹時投与で潮紅 24 例 (70.6%)、頭痛 15 例 (44.1%)、熱感 6 例 (17.6%)、知覚過敏 4 例 (11.8%)、食後投与で潮紅 26 例 (70.3%)、頭痛 24 例 (64.9%)、錯感覚 9 例 (24.3%)、悪心及び熱感各 6 例 (16.2%)、感覚障害 4 例 (10.8%) であった。

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、空腹時投与で 2/34 例 (5.9%)、食後投与で 4/37 例 (10.8%) 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、空腹時投与で下痢及び血圧上昇各 1 例 (2.9%)、食後投与で口腔ヘルペス 2 例 (5.4%)、結膜炎及び血尿各 1 例 (2.7%) であった。このうち、食後投与の口腔ヘルペス 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.18 海外第 I 相試験 (818-105 試験)

有害事象は、パート 1 で 15/16 例 (93.8%)、パート 2 で 13/16 例 (81.3%) 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パート 1 で 15/16 例 (93.8%)、パート 2 で 12/16 例 (75.0%) に認められた。各パートで発現率が 30%以上の有害事象は、パート 1 で紅斑 14 例 (87.5%)、熱感 12 例 (75.0%)、頭痛 11 例 (68.8%)、悪寒及び顔面浮腫各 9 例 (56.3%)、そう痒症及び皮膚剥脱各 7 例 (43.8%)、眼窩周囲浮腫 5 例 (31.3%)、パート 2 で頭痛 7 例 (43.8%) であった。

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。

7.2.19 海外第 I 相試験 (162-111 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、30 mg 群で 4/4 例 (100%)、45 mg 群で 41/44 例 (93.2%)、60 mg 群で 38/41 例 (92.7%)、80 mg 群で 4/4 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 50%以上の有害事象は、30 mg 群で下痢 4 例 (100%)、悪心、嘔吐及び発疹各 3 例 (75.0%)、呼吸困難、便秘、そう痒症、疲労及び発熱各 2 例 (50.0%)、45 mg 群で悪心 27 例 (61.4%)、嘔吐 23 例 (52.3%)、60 mg 群で発疹 32 例 (78.0%)、下痢 25 例 (61.0%)、悪心及び末梢性浮腫各 21 例 (51.2%)、80 mg 群で網膜症、血便排泄、嘔吐及び末梢性浮腫各 2 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は、30 mg 群で 2/4 例 (50.0%)、45 mg 群で 9/44 例 (20.5%)、60 mg 群で 17/41 例 (41.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、60 mg 群で貧血 4 例 (9.8%)、菌血症及び潰瘍性出血各 2 例 (4.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、45 mg 群で 10/44 例 (22.7%)、60 mg 群で 10/41 例 (24.4%)、80 mg 群で 1/4 例 (25.0%) に認められた。各群で 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、45 mg 群で悪性新生物進行及び疲労各 3 例 (6.8%)、悪心及びざ瘡様皮膚炎各 2 例 (4.5%)、60 mg 群で悪性新生物進行 4 例 (9.8%) であった。このうち、45 mg 群のざ瘡様皮膚炎及び疲労各 2 例、悪心 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.20 海外第 I b/II 相試験 (X2110 試験)

7.2.20.1 第 I b 相パート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、50 mg 群で 6/6 例 (100%)、100 mg 群で 4/5 例 (80.0%)、200 mg 群で 3/4 例 (75.0%)、400 mg 群で 4/5 例 (80.0%)、450 mg 群で 13/13 例 (100%)、600 mg 群で 8/8 例 (100%)、800 mg 群で 6/6 例 (100%) に認められた。各群で発現率が 60%以上の有害事象は、50 mg 群で疲労 4 例 (66.7%)、100 mg 群で悪心 4 例 (80.0%)、咳嗽、便秘及び関節痛各 3 例 (60.0%)、200 mg 群で嘔吐 4 例 (100%)、400 mg 群で腹痛、悪心及び嘔吐各 3 例 (60.0%)、600 mg 群で下痢 7 例 (87.5%)、悪心 5 例 (62.5%)、800 mg 群で頭痛 5 例 (83.3%)、便秘、下痢及び悪心各 4 例 (66.7%) に認められた。

重篤な有害事象は、50 mg 群で 3/6 例 (50.0%)、100 mg 群で 1/5 例 (20.0%)、200 mg 群で 2/4 例 (50.0%)、400 mg 群で 2/5 例 (40.0%)、450 mg 群で 4/13 例 (30.8%)、600 mg 群で 4/8 例 (50.0%)、800 mg 群で 3/6 例 (50.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、50 mg 群で 1/6 例 (16.7%)、400 mg 群で 1/5 例 (20.0%)、450 mg 群で 1/13 例 (7.7%)、600 mg 群で 1/8 例 (12.5%) に認められた。各群で 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なかった。

7.2.20.2 第 II 相パート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、CRC 群で 11/11 例 (100%)、既治療悪性黒色腫群で 26/26 例 (100%)、未治療悪性黒色腫群で 40/42 例 (95.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 87 のとおりであった。

表 87 いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.18.1)	例数 (%)					
	CRC 群 11 例		既治療悪性黒色腫群 26 例		未治療悪性黒色腫群 42 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	11 (100)	4 (36.4)	26 (100)	15 (57.7)	42 (100)	25 (59.5)
眼障害						
網膜症	7 (63.6)	0	4 (15.4)	0	6 (14.3)	2 (4.8)
胃腸障害						
下痢	8 (72.7)	2 (18.2)	14 (53.8)	1 (3.8)	19 (45.2)	1 (2.4)
悪心	6 (54.5)	0	11 (42.3)	3 (11.5)	20 (47.6)	2 (4.8)
嘔吐	6 (54.5)	0	9 (34.6)	3 (11.5)	14 (33.3)	2 (4.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
無力症	6 (54.5)	0	3 (11.5)	0	3 (7.1)	0
発熱	6 (54.5)	0	6 (23.1)	0	14 (33.3)	2 (4.8)

重篤な有害事象は、CRC 群で 4/11 例 (36.4%)、既治療悪性黒色腫群で 12/26 例 (46.2%)、未治療悪性黒色腫群で 15/42 例 (35.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、CRC 群で高クレアチニン血症及び腸閉塞各 2 例 (18.2%)、既治療悪性黒色腫群で悪心及び嘔吐各 3 例 (11.5%)、低ナトリウム血症及び発熱各 2 例 (7.7%)、未治療悪性黒色腫群で発熱 3 例 (7.1%)、頭痛、悪心及び嘔吐各 2 例 (4.8%) であった。このうち、CRC 群の高クレアチニン血症 2 例、既治療悪性黒色腫群の発熱 1 例、未治療悪性黒色腫群の発熱 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、CRC 群で 1/11 例 (9.1%)、既治療悪性黒色腫群で 2/26 例 (7.7%)、未治療悪性黒色腫群で 4/42 例 (9.5%) に認められた。各群で 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なかった。

7.2.21 海外第Ⅱ相試験 (X2102 試験)

有害事象は全例に認められ、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。各パートで発現率が 40%以上の有害事象は、パート 1 で過角化 12 例 (80.0%)、不眠症及び脱毛症各 10 例 (66.7%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 9 例 (60.0%)、疲労 8 例 (53.3%)、関節痛 6 例 (40.0%)、パート 2 で痙攣、食欲減退、疲労及び腔出血各 1 例 (100%) であった。

重篤な有害事象はパート 1 で 3/15 例 (20.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、パート 1 で肺炎、転移部痛、中枢神経系転移、凝血異常、脱水、パニック発作、心房細動、低血圧、呼吸困難、急性腎不全及び尿閉各 1 例 (6.7%) 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パート 1 で 7/15 例 (46.7%) 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、パート 1 で手掌・足底発赤知覚不全症候群 2 例 (13.3%)、肺炎、高トリグリセリド血症、錯感覚、過角化及び無力症各 1 例 (6.7%) であった。このうち、パート 1 の手掌・足底発赤知覚不全症候群 2 例、錯感覚、過角化及び無力症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.22 海外第Ⅱ相試験 (X2109 試験)

有害事象は、未治療群で 75/75 例 (100%)、既治療群で 77/83 例 (92.8%) 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未治療群で 70/75 例 (93.3%)、既治療群で 64/83 例 (77.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は表 88 のとおりであった。

表 88 いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.19.0)	例数 (%)			
	未治療群 75 例		既治療群 83 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	75 (100)	44 (58.7)	77 (92.8)	45 (54.2)
胃腸障害				
下痢	27 (36.0)	4 (5.3)	21 (25.3)	1 (1.2)
悪心	26 (34.7)	4 (5.3)	30 (36.1)	4 (4.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	26 (34.7)	2 (2.7)	22 (26.5)	3 (3.6)
臨床検査				
血中 CK 増加	23 (30.7)	2 (2.7)	6 (7.2)	1 (1.2)

重篤な有害事象は、未治療群で 31/75 例 (41.3%)、既治療群で 28/83 例 (33.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、未治療群で悪心 4 例 (5.3%)、肺炎及び下痢各 3 例 (4.0%)、てんかん、部分発作、クローン病及び嘔吐各 2 例 (2.7%)、既治療群で嘔吐 6 例 (7.2%)、発熱及び全身健康状態低下各 4 例 (4.8%)、敗血症及び悪心各 3 例 (3.6%)、腫瘍疼痛、脱水及びリパーゼ増加各 2 例 (2.4%) であった。このうち、未治療群のクローン病、下痢及び悪心各 1 例、既治療群の嘔吐 5 例、悪心 3 例、発熱 2 例、敗血症、全身健康状態低下及びリパーゼ増加各 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、未治療群で 4/75 例 (5.3%)、既治療群で 9/83 例 (10.8%) に認められた。各群で 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、既治療群で嘔吐、発熱及び血中クレアチニン増加各 2 例 (2.4%) であった。このうち、既治療群の血中クレアチニン増加 2 例、嘔吐及び発熱各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.23 海外第Ⅱ相試験 (X2201 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、BRAF 45 mg 群で 40/41 例 (97.6%)、NRAS 45 mg 群で 114/117 例 (97.4%)、BRAF 60 mg 群で 24/25 例 (96.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は表 89 のとおりであった。

表 89 いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.16.1)	例数 (%)					
	BRAF 45 mg 群 41 例		NRAS 45 mg 群 117 例		BRAF 60 mg 群 25 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	41 (100)	27 (65.9)	117 (100)	73 (62.4)	25 (100)	18 (72.0)
眼障害						
網膜症	1 (2.4)	0	12 (10.3)	0	10 (40.0)	1 (4.0)
胃腸障害						
下痢	18 (43.9)	1 (2.4)	57 (48.7)	3 (2.6)	13 (52.0)	0
悪心	10 (24.4)	0	37 (31.6)	1 (0.9)	12 (48.0)	3 (12.0)
嘔吐	5 (12.2)	1 (2.4)	21 (17.9)	1 (0.9)	9 (36.0)	3 (12.0)
皮膚及び皮下組織障害						
ざ瘡様皮膚炎	15 (36.6)	3 (7.3)	63 (53.8)	1 (0.9)	8 (32.0)	0
発疹	16 (39.0)	0	24 (20.5)	1 (0.9)	5 (20.0)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	12 (29.3)	2 (4.9)	39 (33.3)	6 (5.1)	12 (48.0)	0
末梢性浮腫	17 (41.5)	1 (2.4)	57 (48.7)	1 (0.9)	14 (56.0)	0
臨床検査						
血中 CK 増加	12 (29.3)	9 (22.0)	60 (51.3)	29 (24.8)	14 (56.0)	6 (24.0)

重篤な有害事象は、BRAF 45 mg 群で 11/41 例 (26.8%)、NRAS 45 mg 群で 35/117 例 (29.9%)、BRAF 60 mg 群で 9/25 例 (36.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、BRAF 45 mg 群で低カリウム血症 2 例 (4.9%)、NRAS 45 mg 群で丹毒 4 例 (3.4%)、全身健康状態低下 3 例 (2.6%)、脱水、下痢及び血中 CK 増加各 2 例 (1.7%)、BRAF 60 mg 群で胃炎 2 例 (8.0%) であった。このうち、NRAS 45 mg 群の下痢及び血中 CK 増加各 2 例、全身健康状態低下 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、BRAF 45 mg 群で 12/41 例 (29.3%)、NRAS 45 mg 群で 16/117 例 (13.7%)、BRAF 60 mg 群で 5/25 例 (20.0%) に認められた。各群で 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、BRAF 45 mg 群でざ瘡様皮膚炎 2 例 (4.9%)、NRAS 45 mg 群で駆出率減

少 4 例 (3.4%)、網膜静脈閉塞及び全身健康状態低下各 2 例 (1.7%)、BRAF 60 mg 群で血中 CK 増加 2 例 (8.0%) であった。このうち、BRAF 45 mg 群のご瘡様皮膚炎 2 例、NRAS 45 mg 群の駆出率減少 4 例、網膜静脈閉塞 2 例、BRAF 60 mg 群の血中 CK 増加 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.3.2-4、CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-3) 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及び治験依頼者 (治験国内管理人) 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及び治験依頼者 (治験国内管理人) に改善すべき事項として各々通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- ・ 治験参加に係る被験者からの同意取得に際し、同意文書の一部に説明を行った治験責任医師等の日付の記載及び記名押印又は署名がなされていなかった

治験依頼者 (治験国内管理人)

- ・ 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る年次報告の遅延

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する ENCO/BINI 投与の有効性は示され、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。ENCO 及び BINI は、それぞれ **BRAF** 及び **MEK** のキナーゼ活性を阻害し、ともに **MAPK** 経路のシグナル伝達分子 (ERK 等) のリン酸化を阻害することにより、**BRAF** 遺伝子変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられてい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、安全性、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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、両品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 30 年 11 月 19 日

申請品目

- | | |
|-----------|------------------|
| ① [販 売 名] | ビラフトビカプセル 50 mg |
| [一 般 名] | エンコラフェニブ |
| [申 請 者] | 小野薬品工業株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 30 年 4 月 25 日 |
| ② [販 売 名] | メクトビ錠 15 mg |
| [一 般 名] | ビニメチニブ |
| [申 請 者] | 小野薬品工業株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 30 年 4 月 25 日 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、BRAF 阻害剤及び MEK 阻害剤による治療歴がなく、BRAF V600E 又は V600K 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国際共同第Ⅲ相試験（B2301 試験）において、主要評価項目とされた中央判定による PFS について、VEM 群に対する Combo 450（ENCO 450 mg と BINI 45 mg との併用投与）群の優越性が示されたこと等から、B2301 試験の対象患者に対する ENCO/BINI 投与の有効性は示されたと判断した。

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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」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する ENCO/BINI 投与時に特に注意を要する有害事象は、眼障害、心機能障害、肝機能障害、横紋筋融解症、皮膚悪性腫瘍、高血圧、出血及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であると判断した。

また、機構は、ENCO/BINI 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、ENCO 及び BINI の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、ENCO/BINI 投与は忍容可能と判断した。

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。

1.3 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「7.R.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、添付文書の臨床成績の項において、B2301試験の対象は BRAF V600E 又は V600K 変異を有する患者であった旨及びB2301試験ではコンパニオン診断薬として製造販売承認されている「THxID BRAF キット」を用いて BRAF V600E 又は V600K 変異の検査が行われた旨を情報提供し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、ENCO 及び BINI の効能・効果を申請どおり「**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。

＜効能・効果に関連する使用上の注意の項＞

- 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。
- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、ENCO 及び BINI の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項について、以下のとおりに設定することが適切であると判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する使用上の注意
ENCO	BINI との併用において、通常、成人には ENCO として 450 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	- 肝機能障害患者では、ENCO の血中濃度が上昇するとの報告があるため、ENCO の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。 - ENCO 単独投与時の忍容性を検討した臨床試験では、1 日 1 回 450 mg 投与は ENCO の最大耐用量を上回る可能性が示唆されている。BINI を休薬又は中止した場合には、ENCO の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。 - 副作用発現時の ENCO の休薬・減量・中止の目安について（審査報告(1)「7.R.5.2 ENCO 及び BINI の用量調節について」の項参照）
BINI	ENCO との併用において、通常、成人には BINI として 1 回 45 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	- 中等度以上の肝機能障害患者では、BINI の血中濃度が上昇するとの報告があるため、BINI の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。 - ENCO を休薬又は中止した場合には、BINI をそれぞれ休薬又は中止すること。 - 副作用発現時の BINI の休薬・減量・中止の目安について（審査報告(1)「7.R.5.2 ENCO 及び BINI の用量調節について」の項参照）

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。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- ENCO の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、BINI を休薬又は中止した場合には ENCO の減量を考慮する必要がある旨を注意喚起することとした根拠となる情報（審査報告（1）「7.R.5.1 ENCO 及び BINI の用法・用量について」の項参照）について、添付文書を用いて医療現場に適切に提供すべきである。

以上より、機構は、ENCO 単独投与時の忍容性を検討した国際共同第 I 相試験（X2101 試験）の結果等を ENCO の添付文書の臨床成績の項に記載した上で、上記のように用法・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。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、安全性検討事項に限らず、有害事象全般を収集し、製造販売後の使用実態下の安全性等を検討することを目的として、ENCO/BINI 投与された全例を対象とする、予定症例数 150 例、観察期間 12 カ月間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.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、製造販売後の一定期間は ENCO/BINI 投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、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判断した。

また、機構は、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項として、眼障害、心機能障害、肝機能障害、横紋筋融解症、皮膚悪性腫瘍、高血圧、出血及び手掌・足底発赤知覚不全症候群を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項として設定する各事象の発現状況等を考慮した上で再検討する必要がある。

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、専門協議における議論を踏まえ、調査の実施計画について再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 安全性検討事項として、眼障害、心機能障害、肝機能障害、横紋筋融解症、皮膚悪性腫瘍、高血圧、出血及び手掌・足底発赤知覚不全症候群を設定した上で、当該事象の使用実態下での発現状況について検討する。
- 調査予定症例数については、B2301 試験における調査の安全性検討事項に設定した事象の発現状況を考慮し、再検討した結果、150 例と設定する。
- 観察期間については、B2301 試験における調査の安全性検討事項に設定した事象の発現状況を考慮し、再検討した結果、12 カ月間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

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、表 90 及び 91 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 92 及び 93 に示す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。

表 90 ENCO の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
- 皮膚悪性腫瘍 - 手掌・足底発赤知覚不全症候群 - 眼障害	- 皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍 - 心機能障害 - 高血圧 - 横紋筋融解症 - 肝機能障害 - 出血 - ILD/肺臓炎 - 腎機能障害 - QT 延長 - 中程度以上の CYP3A 阻害剤併用時の薬物相互作用 - 胚胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 91 BINI の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
- 心機能障害 - 高血圧 - 横紋筋融解症 - 肝機能障害 - 眼障害 - 出血	- ILD/肺臓炎 - 静脈血栓塞栓症 - 腎機能障害 - QT 延長 - 中等度以上の肝機能障害患者における安全性 - 胚胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 92 ENCO/BINI の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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	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	該当なし	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び提供

表 93 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	眼障害、心機能障害、肝機能障害、横紋筋融解症、皮膚悪性腫瘍、高血圧、出血及び手掌・足底発赤知覚不全症候群の使用実態下での発現状況について検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	ENCO/BINI 投与された全例
観察期間	12 カ月
調査予定症例数	150 例
主な調査項目	安全性検討事項：眼障害、心機能障害、肝機能障害、横紋筋融解症、皮膚悪性腫瘍、高血圧、出血及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、病期分類、既往症、合併症等）、ENCO 及び BINI の投与状況、併用薬等

2. 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、ENCO 及び BINI 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、承認申請された効能・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。両品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

(ビラフトビカプセル 50 mg)

[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]

ビメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 450 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[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) 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。
- (2) 本剤単独投与時の忍容性を検討した臨床試験では、1日1回450mg投与は本剤の最大耐用量を上回る可能性が示唆されている。ビンメチニブを休薬又は中止した場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。
- (3) 肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※1	投与量
通常投与量	450 mg 1日1回
1段階減量	300 mg 1日1回
2段階減量	200 mg 1日1回
3段階減量	投与中止

※1：減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※2	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は1段階減量で投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量で投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1段階減量で投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量で投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。7 日以内に回復し再開する場合、1段階減量で投与。7 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。14 日以内に回復し再開する場合、同量で投与。14 日超で回復し再開する場合、1段階減量で投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及び Grade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3-4（血清クレアチニン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1段階減量で投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。
心電図 QT 延長	500 ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60 ms 以下の場合	QTc 値が 500 ms を下回るまで休薬。再開する場合、1段階減量して再開すること。ただし、再発した場合、投与中止。
	500 ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60 ms を超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量で投与。
	Grade 4	投与中止。
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 2	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量で投与することを考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量で投与。ただし、再発を繰り返す場合、1段階減量で投与又は投与中止することも考慮。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。28 日以内に回復し再開する場合、1段階減量で投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※2：Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

（メクトビ錠 15 mg）

〔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]

エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回45 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[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) 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。
- (2) エンコラフェニブを休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。
- (3) 中等度以上の肝機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

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

※1：減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※2	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は1段階減量で投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量で投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1段階減量で投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。14 日以内に回復し再開する場合、同量で投与。14 日超で回復し再開する場合、1段階減量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量で投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。7 日以内に回復し再開する場合、1段階減量で投与。7 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量で投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及び Grade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3（筋症状又はクレアチニン上昇を伴う場合）及び Grade 4	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1段階減量で投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。
駆出率減少	左室駆出率が投与前より 10% 以上減少、又は正常下限を下回る場合	回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1段階減量で投与。28 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 3-4	投与中止。
心電図 QT 延長	500 ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60 ms 以下の場合	QTc 値が 500 ms を下回るまで休薬。再開する場合、1段階減量して再開すること。ただし、再発した場合、投与中止。
	500 ms を超える QTc 値が認められ、かつ投与前からの変化が 60 ms を超える場合	投与中止。
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量で投与。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量で投与。
	Grade 4	投与中止。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。28 日以内に回復し再開する場合、1段階減量で投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※2：Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G 比	albumin/globulin ratio	
AGP	α 1-acid glycoprotein	α 1-酸性糖タンパク
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BINI	binimetinib	ビニメチニブ
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
BRAF V600 変異		BRAF のコドン 600 のアミノ酸であるバリンが他のアミノ酸に置換された変異
BRAF V600D 変異		BRAF のコドン 600 のアミノ酸であるバリンがアスパラギン酸に置換された変異
BRAF V600E 変異		BRAF のコドン 600 のアミノ酸であるバリンがグルタミン酸に置換された変異
BRAF V600K 変異		BRAF のコドン 600 のアミノ酸であるバリンがリシンに置換された変異
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸トランスポーター
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CL2/F	apparent inter-compartmental clearance	見かけのコンパートメント間の移行クリアランス
CMC	carboxymethylcellulose	カルボキシメチルセルロース
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRAF	Raf-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase	
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識 BINI		¹⁴ C 標識した BINI
¹⁴ C 標識 ENCO		¹⁴ C 標識した ENCO
DAB	dabrafenib mesilate	ダブラフェニブメシル酸塩
DAB/TRA		DAB と TRA との併用
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DTIC	dacarbazine	ダカルバジン
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量

ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ENCO	encorafenib	エンコラフェニブ
ENCO/BINI		エンコラフェニブとビニメチニブとの併用
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
ETPGS	Vitamin E d- α -tocopheryl polyethylene glycol succinate	
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FOB	functional observation battery	機能観察総合評価
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLT	high level term	
HSA	human serum albumin	ヒト血清アルブミン
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
ICH S9 ガイドライン		「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」（平成 22 年 6 月 4 日付け薬食審査発 0604 第 1 号）
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPI	Ipilimumab (genetical recombination)	イピリムマブ（遺伝子組換え）
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K _i	inhibitor concentration at 50% of maximum inhibition rate	最大不活性化速度の 50% の速度をもたらす阻害剤の濃度
k _{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
KRAS	KRAS proto-oncogene, GTPase	
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MEK	mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/細胞外シグナル調節キナーゼキナーゼ
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリッ酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Melanoma	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NE	not evaluable	評価不能

NIVO	Nivolumab (genetical recombination)	ニボルマブ (遺伝子組換え)
NIVO/IPI		NIVO と IPI との併用
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NRAS	NRAS proto-oncogene, GTPase	
NRAS Q61 変異		NRAS のコドン 61 のアミノ酸であるグルタミンが他のアミノ酸に置換された変異
NZW	New Zealand White	
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P _{app} A→B	apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
PDE4D	phosphodiesterase 4D	ホスフォジエステラーゼ 4D
PEG	polyethylene glycol	
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1 日 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
ΔQTcF		QTcF のベースラインからの変化量
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
SD	stable disease	安定
SMQ	standard MedDRA queries	
SOC	system organ class	器官別大分類
SPA	scintillation proximity assay	
STK36	serine/threonine kinase 36	
TG	triglycerides	トリグリセリド
TRA	trametinib dimethyl sulfoxide	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV-A	ultraviolet A	紫外線 A 波
VEM	vemurafenib	ベムラフェニブ
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

国内診療ガイドライン		科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン 日本皮膚科学会/日本皮膚悪性腫瘍学会編 第2版
コビメチニブ		コビメチニブフマル酸塩
コビメチニブ/VEM		コビメチニブと VEM との併用
ジルチアゼム		ジルチアゼム塩酸塩
A2101 試験		CLGX818A2101 試験
A2101J 試験		CMEK162A2101J 試験
A2102 試験		CMEK162A2102 試験
A2103 試験		CMEK162A2103 試験
A2104 試験		CMEK162A2104 試験
A2105 試験		CMEK162A2105 試験
A2301 試験		CMEK162A2301 試験
B2301 試験		CMEK162B2301 試験
X1101 試験		CMEK162X1101 試験
X2101 試験		CLGX818X2101 試験
X2102 試験		CLGX818X2102 試験
X2109 試験		CLGX818X2109 試験
X2110 試験		CMEK162X2110 試験
X2201 試験		CMEK162X2201 試験
162-0601 試験		ARRY-162-0601 試験
162-0602 試験		ARRY-162-0602 試験
162-104 試験		ARRAY-162-104 試験
162-105 試験		ARRAY-162-105 試験
162-106 試験		ARRAY-162-106 試験
162-111 試験		ARRAY-162-111 試験
818-101 試験		ARRAY-818-101 試験
818-102 試験		ARRAY-818-102 試験
818-103 試験		ARRAY-818-103 試験
818-105 試験		ARRAY-818-105 試験