1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

小野薬品工業株式会社

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

〈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．

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

エンコラフェニブとビニメチニブの併用療法における「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」の効能・効果（案）は，主に国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301）の成績に基づき設定した．

CMEK162B2301 試験では，BRAF V600 遺伝子変異を有する局所進行切除不能又は転移性悪性黒色腫患者を対象に，無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目とし，エンコラフェニブ 450 mg の 1 日 1 回（QD）投与とビニメチニブ 1 回 45 mg の 1 日 2 回（BID）併用療法（Combo 450）のベムラフェニブに対する優越性を検討した．無増悪生存期間の中央値は，Combo 450 群で 14.9 カ月（95%信頼区間［CI］：11.0～18.5），ベムラフェニブ群で 7.3 カ月（95%CI：5.6～8.2）であり，Combo 450 群はベムラフェニブ群と比較して統計学的に有意な延長を示し，既存治療であるベムラフェニブに対する Combo 450 の優越性が検証された［ハザード比 0.54（95%CI：0.41～0.71）；層別 log-rank 検定，片側 p＜0.001］．また，副次評価項目である OS の中間解析において，Combo 450 群はベムラフェニブ群と比較して，死亡リスクを 39%軽減した［ハザード比 0.61（95%CI：0.47～0.79）；層別 log-rank 検定，片側 p<0.001］．OS の中央値は，Combo 450 群で 33.6 カ月（95%CI：24.4～39.2），ベムラフェニブ群で 16.9 カ月（95%CI：14.0～24.5）であり，探索的な検定であるが，Combo450 群はベムラフェニブ群と比較して有意に OS を延長した．

さらに，CMEK162B2301 試験のパート 1 では，副次評価項目において，Combo 450 とエンコラフェニブ 300 mg QD 単独療法を比較検討した．PFS の中央値は Combo 450 群で 14.9 カ月，エンコラフェニブ群で 9.6 カ月（95%CI：7.5～14.8）であり，Combo 450 群はエンコラフェニブ群を数値的に上回った［ハザード比 0.75（95%CI：0.56～1.00）；層別 log-rank

検定，片側 p＝0.026］．また，パート 2 ではエンコラフェニブ 300 mg　QD 投与とビニメチニブ 1 回 45 mg BID 併用療法（Combo 300）とエンコラフェニブ 300 mg QD 単独療法を比較検討した．PFS 中央値は Combo 300 群で 12.9 カ月（95%CI：10.1～14.0），エンコラフェニブ（Part 1＋Part 2）群で 9.2 カ月（95%CI：7.4～11.0）であり，Combo 300 群はエンコラフェニブ（Part 1＋Part 2）群と比較して PFS を延長した［ハザード比 0.77（95%CI：0.61～0.97）；層別 log-rank 検定，片側 p＝0.015］．いずれの比較検討においても，エンコラフェニブとビニメチニブの併用療法はエンコラフェニブ単独療法を PFS で上回っており，エンコラフェニブとビニメチニブの併用療法に対するビニメチニブの寄与が示された．

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

1.8.1.3　効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

エンコラフェニブの作用機序及び臨床試験成績から，エンコラフェニブにより期待される効果を得るためには，悪性黒色腫における BRAF 遺伝子変異陽性を適切な検査により確認することが重要であると考え，「十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により，BRAF 遺伝子変異が確認された患者に投与すること．検査にあたっては，承認された体外診断薬を用いること．」を効能・効果に関連する使用上の注意として設定した．現時点では，エンコラフェニブを投与する患者を選択するため，悪性黒色腫の腫瘍組織において BRAF 変異を検出する体外診断薬（コンパニオン診断薬）として臨床性能が確認されている試薬は，ビオメリュー・ジャパン株式会社の THxID™ BRAF キットのみである．しかし，今後も新しい診断薬，検査方法等が登場する可能性があることから，診断方法の特定はせず，既承認の薬剤の記載に準じて設定した．なお，THxID™ BRAF キットでは BRAF V600E 又は V600K 変異を検出することが可能である．

添付文書の「臨床成績」の項では，主要な臨床試験の有効性成績を説明するために，対象となった患者の腫瘍の BRAF 変異の種類について記載した．「臨床成績」における記載事項を含め，エンコラフェニブのベネフィット／リスクを吟味した上で適応患者を選択する必要があることから，効能・効果に関連する使用上の注意として「「臨床成績」の項の内容を熟知し，エンコラフェニブの有効性及び安全性を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと」を設定した．

BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者における術後補助療法としてのエンコラフェニブ単独又はエンコラフェニブとビニメチニブの併用療法の有効性及び安全性成績は得られて

いないため，「本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない．」を効能・効果に関連する使用上の注意として設定した．

1.8.2 用量・用法（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

ビニメチニブとの併用において，通常，成人にはエンコラフェニブとして 450mg を 1 日 1 回経口投与する．なお，患者の状態により適宜減量する．

〈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 450 mg 投与は本剤の最大耐用量を上回る可能性が示唆されている．ビニメチニブを休薬又は中止した場合には，本剤の減量を考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用の発現に十分注意すること．（「臨床成績」の項参照）

（3） 肝機能障害のある患者では，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．（「慎重投与」，「薬物動態」の項参照）

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※1	投与量
通常投与量	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	Grade1 以上	投与中止．
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬．28日以内で回復し再開する場合，1段階減量で投与．28日以内で回復しない場合，投与中止．

	Grade 4	投与中止.
AST 増加，ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	14日を超えて継続する場合，Grade 1以下に回復するまで休薬．再開する場合，同量で投与．ただし，再発した場合，休薬し回復後に1段階減量で投与.
	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日以内で回復し再開する場合，1段階減量で投与．7日以内で回復しない場合，投与中止.
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬．14日以内で回復し再開する場合，同量で投与．14日超で回復し再開する場合，1段階減量で投与.
	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日以内で回復し再開する場合，1段階減量で投与．28日以内で回復しない場合，投与中止.
心電図QT 延長	500msを超えるQTc値が認められ，かつ投与前からの変化が60ms以下の場合	QTc値が500msを下回るまで休薬．再開する場合，1段階減量して再開すること．ただし，再発した場合，投与中止.
	500msを超えるQTc値が認められ，かつ投与前からの変化が60msを超える場合	投与中止.
皮膚炎	Grade 2	症状が継続又は悪化する場合，Grade 1以下に回復するまで休薬．再開する場合，同量で投与.
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬．再開する場合，同量で投与．ただし，再発した場合，休薬し回復後に1 段階減量で投与.
	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 日以内で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.

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量（案）の設定根拠の概要

エンコラフェニブのヒトの消失半減期は約 4 時間であるが，生化学アッセイにおける BRAF V600E からのエンコラフェニブの解離半減期は 24 時間超であるため，エンコラフェニブの投与スケジュールとして QD 投与を用いることが可能であると考えられた．また，エンコラフェニブの用量については，国際共同第 I 相試験（CLGX818X2101 試験）から，用量制限毒性（DLT）数及び減量を必要とする患者数に基づいてエンコラフェニブは単剤で用いた場合，300 mg QD の用量が recommended Phase 2 dose（RP2D）であり，450 mg QD は最大耐用量を上回る可能性が示唆された.

健康成人における薬物動態試験において，ビニメチニブの血漿中曝露量は投与量に比例して上昇し，最高血漿中濃度到達時間（Tmax）は 1～2 時間，消失半減期（T1/2）は約 8 時間であり，12 時間以内に最少濃度まで減少した．以上の薬物動態の特性により，投与間隔においても持続的に MEK を阻害するために十分な血漿中濃度を維持するためには，ビニメチニブは BID 投与を行うのが最適であることが示唆された．なお，ビニメチニブの非臨床データにより，持続的に MEK を阻害するために連続投与スケジュールを用いることが裏付けられる．単剤としてのビニメチニブは 45 mg BID の用量では，BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫被験者に対する抗腫瘍効果は限定的であったため，45 mg BID 以下の用量の評価は行わなかった．海外第 I 相試験（ARRAY-162-111 試験）の用量漸増パートから，ビニメチニブの最大耐用量は 60 mg BID と決定されたが，60 mg BID 群の用量減量に至った有害事象の発現頻度は，45 mg BID 群と比較して約 3 倍高かったため，45 mg BID がその後の臨床試験での評価用量として支持された．以上より，ビニメチニブの開始用量である 45 mg BID は，安全性に対する用量決定試験に基づき，良好な忍容性を示す最高用量であり，ベネフィットに対する可能性が最大となり，用量変更によって個々の投与量の最適化が可能となることが示された.

エンコラフェニブとビニメチニブの併用による安全性及び忍容性は，後期第 I 相／第 II 相試験（CMEK162X2110 試験）で検討し，BRAF V600 遺伝子変異を有する固形がん被験者にエンコラフェニブ 50～800 mg の範囲でビニメチニブ 45 mg BID と併用して投与された．エンコラフェニブ 600 mg QD とビニメチニブ 45 mg BID の併用で，腎機能不全 3 件の潜在的

な懸念があり，更に良好な有効性を示す強い根拠がなかったため，併用投与におけるエンコラフェニブの RP2D は 450 mg QD と決定した．また，ビニメチニブの血漿中曝露量と有効性の関係を評価した結果，ビニメチニブ 45 mg BID のみの用法用量における評価ではあるものの，エンコラフェニブと併用したとき，ビニメチニブの AUCss の上昇に伴い PFS が延長する傾向が認められた．CMEK162B2301 試験 Part 1 と Part 2 のデータを比較する計画はなかったが，Combo 450 群及び Combo 300 群の被験者集団は，予後を示す可能性のある主な人口統計学的特性（年齢，ECOG のステータス）及びベースライン時の疾患特性（M1C ステージ，LDH 高値，転移が認められた臓器数）は同様であり，高用量（Combo 450）での投与が行われた被験者は低用量（Combo 300）での投与が行われた被験者よりも PFS 及び DOR が長くなる傾向が認められた．また，CMEK162B2301 試験の結果，Combo 300 群と比較して Combo 450 群で臨床的に安全性及び忍容性に差は認められなかった（［モジュール 2.7.3 臨床有効性の概要］）．

以上より，エンコラフェニブ及びビニメチニブを併用する際の推奨開始用量は，エンコラフェニブ 450 mg QD 及びビニメチニブ 45 mg BID であり，「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 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．」を設定した．

1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

（1） CMEK162B2301 試験では，有害事象が認められた場合，治験薬の休薬及び再開の判定基準を用いたこれらの段階的な用量調整により有害事象を管理することが可能であったことから，CMEK162B2301 試験で設定した用量調節基準を踏まえ，推奨される本剤の休薬，減量，中止の基準を提供するため設定した．

（2） CLGX818X2101 試験において，用量漸増フェーズではエンコラフェニブ 450 mg QD の用量が最大耐用量（MTD）とされたが，用量拡大フェーズにおける安全性及び忍容性を評価した結果，被験者 34 名中 10 名が初回サイクル中に DLT を発現したと判断され，このうち 7 名はエンコラフェニブ 300 mg への減量が必要であったことから，エンコラフェニブの RP2D は 300 mg QD と決定した（［モジュール 2.7.6 個々の試験のまとめ］）．以上より，エンコラフェニブ 450 mg 単独投与は，最大耐用量を上回る可能性が示唆されたことから設定した．

（3） ARRAY-818-101 試験において，軽度肝機能障害患者（6 例，Child-Pugh スコア 5～6）又は肝機能正常者（6 例）にエンコラフェニブ 50 mg を単回投与したとき，肝機能正常者と比較して，軽度肝機能障害患者の血漿中非結合形エンコラフェニブの Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 1.21 及び 1.55 倍であった（［モジュール 2.7.2 臨床薬理試

験〕）．以上より，肝機能障害患者ではエンコラフェニブの血中濃度が増加する可能性があると考えたことから設定した．

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本案の作成にあたっては，平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」，及び平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，本剤の CCDS（Company Core Data Sheet）も参考に，非臨床試験並びに臨床試験成績に基づき設定した．

使用上の注意（案）	設定根拠
〔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．	本剤の使用にあたっては，がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適切に使用される必要があることから，他の抗悪性腫瘍剤に準じて記載した．
〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品の一般的な注意として設定した．
〔使用上の注意〕 **１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が増加する可能性がある．〕（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照）	本剤は，肝機能障害のある患者では血中濃度が増加する可能性があることから設定した．
(2) 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある．〕（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）	本剤は，ビニメチニブとの併用時に心疾患又はその既往歴のある患者では症状が悪化するおそれがあることから設定した．
２．重要な基本的注意 (1) 基底細胞癌，新たな原発性悪性黒色腫等の皮膚悪性腫瘍があらわれることがあるので，定期的に皮膚の状態を確認すること．また，皮膚の異常が認められた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること．（「重大な副作用」の項参照）	基底細胞癌などの皮膚悪性腫瘍があらわれることがあるので，定期的に観察を行う必要があるため設定した．
(2) 皮膚以外の部位に悪性腫瘍があらわれるおそれがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと．	皮膚以外の部位に悪性腫瘍があらわれることがあるので，観察を行う必要があるため設定した．

使用上の注意（案）	設定根拠
(3) 網膜障害，ぶどう膜炎（虹彩炎，虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害が報告されているので，定期的に眼の異常の有無を確認すること．また，眼の異常が認められた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること．（「重大な副作用」の項参照）	重篤な眼障害があらわれることがあるので，定期的に眼の異常の有無を確認する必要があるため設定した．
(4) ALT（GPT），AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を確認すること．（「重大な副作用」の項参照）	肝機能障害があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査を行い，観察を行う必要があるため設定した．
(5) 左室機能不全，駆出率減少等の心機能障害があらわれることがあるので，本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い，患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を確認すること．（「重大な副作用」の項参照）	心機能障害があらわれることがあるので，適宜心機能検査を行い，観察を行う必要があるため設定した．
(6) 横紋筋融解症があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に CK（CPK），クレアチニン等の検査を行い，患者の状態を確認すること．（「重大な副作用」の項参照）	横紋筋融解症があらわれることがあるので，定期的に観察を行う必要があるため設定した．
(7) 本剤の単独投与時において，ビニメチニブとの併用投与時と比較して，手掌・足底発赤知覚不全症候群等の発現頻度が増加する傾向が認められているので，ビニメチニブを中止し本剤を継続する場合は，観察を十分に行い，これらの事象の発現に十分に注意すること．	本剤の単独投与時において，手掌・足底発赤知覚不全症候群等の発現頻度が増加する傾向があるので，定期的に観察を行う必要があるため設定した．

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

３．相互作用

本剤は主に CYP3A4 により代謝される．（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状
・措置方法</th><th>機序
・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A 阻害剤
リトナビル，
クラリスロマイシン，
ポサコナゾール（国内未承認）
ジルチアゼム等</td><td>本剤の血中濃度が上昇し，副作用の発現が増強されるおそれがあるので，CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること．やむを得ず CYP3A阻害剤を併用する場合には，本剤の減量を考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察し，副作用の発現に十分注意すること．</td><td>これらの薬剤との併用により，本剤の代謝が阻害され，血中濃度が上昇するおそれがある．</td></tr>
</table>

</td><td>

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

本剤は CYP3A4 の基質であるため，CYP3A 阻害剤と併用した場合に本剤の代謝が阻害されるおそれがあることから記載した．

</td></tr>
<tr><td>

４．副作用

国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）の安全性評価対象 192 例中，169 例（88.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用（20%以上）は，悪心 59 例（30.7%），下痢 52 例（27.1%），疲労 48 例（25.0%），血中 CK（CPK）増加 41 例（21.4%）であった．（承認時）

</td><td>

臨床成績に基づき記載した．

</td></tr>
</table>

1.8 添付文書（案）
エンコラフェニブ

使用上の注意（案）	設定根拠
(1) 重大な副作用 **1） 皮膚悪性腫瘍** 基底細胞癌（0.5%），ケラトアカントーマ（1.0%）等の皮膚悪性腫瘍があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと． **2） 眼障害** 網膜障害（18.8%），ぶどう膜炎（4.2%）等の眼障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． **3） 心機能障害** 左室機能不全（1.0%），駆出率減少（5.2%）等の心機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． **4） 肝機能障害** AST（GOT）（6.3%），ALT（GPT）（8.3%），γ-GTP（12.5%），ビリルビン（1.0%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． **5） 横紋筋融解症** 横紋筋融解症（0.5%）があらわれることがあるので，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意し，異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． **6） 高血圧，高血圧クリーゼ** 高血圧（6.3%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと．また，高血圧クリーゼ（0.5%）があらわれることがあるので，血圧の推移等に十分注意して投与すること．高血圧クリーゼが認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． **7） 出血** 消化管出血（2.1%）等の出血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． **8） 手掌・足底発赤知覚不全症候群** 手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.8%）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．	臨床試験において左記の重大な副作用が認められており，十分注意が必要であることから設定した．

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には，症状にあわせて適切な処置を行うこと．

<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td>貧血</td><td>リンパ球減少，好中球減少</td></tr>
<tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸，期外収縮，僧帽弁閉鎖不全症</td></tr>
<tr><td>耳及び迷路障害</td><td></td><td>耳鳴，回転性めまい</td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td>視力障害，霧視</td><td>眼瞼炎，色視症，眼乾燥，眼の障害，眼刺激，羞明，硝子体浮遊物，変視症</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>悪心，嘔吐，腹痛，便秘，下痢</td><td>腹部不快感，腹部膨満，大腸炎，口内乾燥，消化不良，鼓腸，胃食道逆流性疾患，口内炎，膵炎，アミラーゼ増加</td></tr>
<tr><td>全身障害</td><td>疲労，無力症，発熱</td><td>悪寒，冷感，インフルエンザ様疾患，浮腫（末梢性浮腫等），末梢腫脹，全身健康状態低下，乾燥症</td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td>過敏症</td></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫</td><td></td><td>毛包炎，爪真菌症，鼻咽頭炎，ヘルペス感染，カンジダ感染，胃腸炎</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>高コレステロール血症，血中リン減少，高カリウム血症，高トリグリセリド血症，高尿酸血症，低アルブミン血症，食欲減退，リパーゼ増加</td></tr>
<tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td>関節痛，筋痙縮，筋肉痛，血中 CK （CPK）増加</td><td>関節炎，背部痛，筋力低下，成長痛，筋骨格痛，四肢痛，頚部痛，四肢不快感</td></tr>
<tr><td>精神・神経系障害</td><td>浮動性めまい，味覚異常，頭痛</td><td>顔面麻痺，視野欠損，不安，不眠症，睡眠障害，異常感覚，錯感覚，失神，傾眠，末梢性ニューロパチー</td></tr>
<tr><td>腎及び尿路障害</td><td></td><td>血中クレアチニン増加，頻尿</td></tr>
<tr><td>呼吸器，胸郭及び縦隔障害</td><td></td><td>咳嗽，呼吸困難，胸水</td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>発疹（湿疹，丘疹等），脱毛症，皮膚乾燥，紅斑，過角化，そう痒症，掌蹠角皮症</td><td>皮膚炎，毛髪障害，毛質異常，多汗症，寝汗，光線過敏性反応，蕁麻疹，尋常性白斑，皮膚腫瘤，皮膚色素減少，皮膚色素過剰，ざ瘡様皮膚炎，脂肪織炎</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td></td><td>低血圧，ほてり</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>体重減少，体重増加，アクロコルドン，メラノサイト性母斑，脂漏性角化症，　乳頭腫，扁平上皮癌</td></tr>
</table>

</td><td>臨床試験成績に基づき設定した．</td></tr>
<tr><td>

５．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること．

</td><td>高齢者への投与に関する一般的な注意を記載した．</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
６．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，本剤を投与しないことを原則とするが，やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．また，妊娠可能な女性は，本剤投与中及び最終投与後一定期間，適切な避妊を行うよう指導すること．〔ラットを用いた動物試験において臨床曝露量の 27 倍に相当する用量で胎児体重の低値，骨化遅延又は骨格変異，ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の 180 倍に相当する用量で胎児体重の低値，骨化遅延が認められた．〕	(1)動物実験で生殖発生毒性が報告されているため，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましく，妊娠する可能性のある婦人は適切な避妊を行うよう指導することが重要であるため設定した．
(2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること．〔ヒト母乳中への移行は不明である．〕	(2)本剤の乳汁中への移行は検討されていないことから，注意喚起のため設定した．
７．小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）．	小児等での使用経験がないことから設定した．
８．適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること． （PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．）	PTP 包装の薬剤に関する一般的な注意を記載した．
９．その他の注意 (1) ラットにおいて，臨床曝露量の 3.3 倍に相当する用量から雄性生殖器への影響（精細管変性，精子数減少等）が認められた． (2) カニクイザルにおいて，臨床曝露量の 1.5 倍に相当する用量で網膜への影響（黄斑部における網膜剥離）が認められた． (3) *In vitro* 光毒性試験において陽性結果が得られた．	非臨床試験で得られた知見に基づき設定した．

1.8.4 添付文書（案）

次頁以降に，本剤の添付文書（案）を示した．

20〇年〇月初版作成

－抗悪性腫瘍剤－
BRAF 阻害剤

処方箋医薬品[注)]

ビラフトビ®カプセル50mg

《BRAFTOVI® Capsules》

エンコラフェニブカプセル

日本標準商品分類番号　874291	
承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2018 年 6 月

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱に表示（27ヵ月）

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

〔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（次の患者には投与しないこと）〕
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

販 売 名		ビラフトビカプセル50mg
成分・含量（1カプセル中）		エンコラフェニブ　50mg
添 加 物		コポリビドン、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、結晶セルロース、コハク酸、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム
		カプセルにゼラチン、酸化チタン、黒酸化鉄、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄を含有する。
剤　　形		硬カプセル剤
外　　形		
号数		0 号
長径（mm）		約 21.7
短径（mm）		約 7.3
質量（mg）		約 429.0
色調	頭部	赤褐色不透明
	胴部	薄い黄赤色不透明
識別コード		LGX 50mg

〔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

〈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〕
ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして450mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈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450 mg投与は本剤の最大耐用量を上回る可能性が示唆されている。ビニメチニブを休薬又は中止した場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。（「臨床成績」の項参照）
(3) 肝機能障害のある患者では、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。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※1	投与量
通常投与量	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日以内で回復し再開する場合、1段階減量で投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	14日を超えて継続する場合、Grade 1以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量で投与。
	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日以内で回復し再開する場合、1段階減量で投与。7日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1以下に回復するまで休薬。14日以内で回復し再開する場合、同量で投与。14日超で回復し再開する場合、1段階減量で投与。
	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日以内で回復し再開する場合、1段階減量で投与。28日以内で回復しない場合、投与中止。
心電図QT 延長	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が60 ms 以下の場合	QTc値が500msを下回るまで休薬。再開する場合、1段階減量して再開すること。ただし、再発した場合、投与中止。
	500msを超えるQTc値が認められ、かつ投与前からの変化が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 日以内で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。

〔使用上の注意〕

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肝機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が増加する可能性がある。〕（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）

(2) 心疾患又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

2．重要な基本的注意

(1) 基底細胞癌、新たな原発性悪性黒色腫等の皮膚悪性腫瘍があらわれることがあるので、定期的に皮膚の状態を確認すること。また、皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。（「重大な副作用」の項参照）

(2) 皮膚以外の部位に悪性腫瘍があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(3) 網膜障害、ぶどう膜炎（虹彩炎、虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害が報告されているので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。（「重大な副作用」の項参照）

(4) ALT（GPT）、AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を確認すること。（「重大な副作用」の項参照）

(5) 左室機能不全、駆出率減少等の心機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を確認すること。（「重大な副作用」の項参照）

(6) 横紋筋融解症があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に CK（CPK）、クレアチニン等の検査を行い、患者の状態を確認すること。（「重大な副作用」の項参照）

(7) 本剤の単独投与時において、ビニメチニブとの併用投与時と比較して、手掌・足底発赤知覚不全症候群等の発現頻度が増加する傾向が認められているので、ビニメチニブを中止し本剤を継続する場合は、観察を十分に行い、これらの事象の発現に十分に注意すること。

3．相互作用

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

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

4．副作用

国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）の安全性評価対象 192 例中、169 例（88.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用（20%以上）は､悪心 59 例（30.7%）、下痢 52 例（27.1%）、疲労 48 例（25.0%）、血中 CK(CPK)増加 41 例（21.4%）であった。（承認時）

(1) **重大な副作用**

1) **皮膚悪性腫瘍**

基底細胞癌（0.5%）、ケラトアカントーマ（1.0%）等の皮膚悪性腫瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2) **眼障害**

網膜障害（18.8%）、ぶどう膜炎（4.2%）等の眼障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) **心機能障害**

左室機能不全（1.0%）、駆出率減少（5.2%）等の心機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4) **肝機能障害**

AST（GOT）（6.3%）、ALT（GPT）（8.3%）、γ-GTP（12.5%）、ビリルビン（1.0%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5) **横紋筋融解症**

横紋筋融解症（0.5%）があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に十分注意し、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

6) **高血圧、高血圧クリーゼ**
高血圧（6.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、高血圧クリーゼ（0.5%）があらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。高血圧クリーゼが認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) **出血**
消化管出血（2.1%）等の出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) **手掌・足底発赤知覚不全症候群**
手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.8%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**
以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	5%以上	5%未満
血液及びリンパ系障害	貧血	リンパ球減少、好中球減少
心臓障害		動悸、期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症
耳及び迷路障害		耳鳴、回転性めまい
眼障害	視力障害、霧視	眼瞼炎、色視症、眼乾燥、眼の障害、眼刺激、羞明、硝子体浮遊物、変視症
胃腸障害	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、下痢	腹部不快感、腹部膨満、大腸炎、口内乾燥、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、口内炎、膵炎、アミラーゼ増加
全身障害	疲労、無力症、発熱	悪寒、冷感、インフルエンザ様疾患、浮腫（末梢性浮腫等）、末梢腫脹、全身健康状態低下、乾燥症
免疫系障害		過敏症
感染症及び寄生虫		毛包炎、爪真菌症、鼻咽頭炎、ヘルペス感染、カンジダ感染、胃腸炎
代謝及び栄養障害		高コレステロール血症、血中リン減少、高カリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、食欲減退、リパーゼ増加
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋痙縮、筋肉痛、血中CK(CPK)増加	関節炎、背部痛、筋力低下、成長痛、筋骨格痛、四肢痛、頚部痛、四肢不快感
精神・神経系障害	浮動性めまい、味覚異常、頭痛	顔面麻痺、視野欠損、不安、不眠症、睡眠障害、異常感覚、錯感覚、失神、傾眠、末梢性ニューロパチー
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加、頻尿
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、胸水
皮膚及び皮下組織障害	発疹（湿疹、丘疹等）、脱毛症、皮膚乾燥、紅斑、過角化、そう痒症、掌蹠角皮症	皮膚炎、毛髪障害、毛質異常、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、蕁麻疹、尋常性白斑、皮膚腫瘤、皮膚色素減少、皮膚色素過剰、ざ瘡様皮膚炎、脂肪織炎
血管障害		低血圧、ほてり
その他		体重減少、体重増加、アクロコルドン、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、乳頭腫、扁平上皮癌

5．高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間、適切な避妊を行うよう指導すること。〔ラットを用いた動物試験において臨床曝露量の27倍に相当する用量で胎児体重の低値、骨化遅延又は骨格変異、ウサギを用いた動物試験において臨床曝露量の180倍に相当する用量で胎児体重の低値、骨化遅延が認められた。〕

(2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕

7．小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8．適用上の注意
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

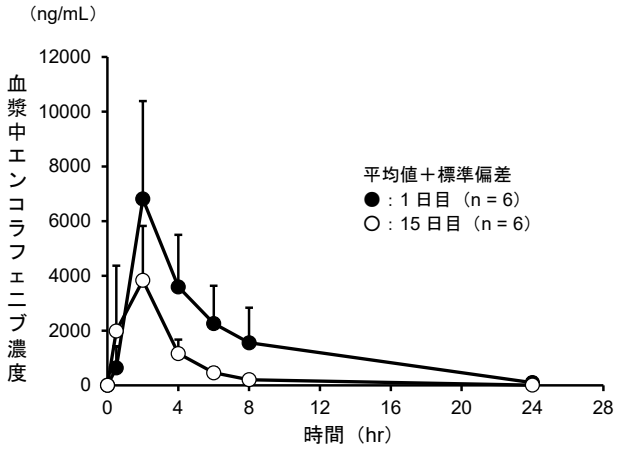
9．その他の注意
(1) ラットにおいて、臨床曝露量の 3.3 倍に相当する用量から雄性生殖器への影響（精細管変性、精子数減少等）が認められた。

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

(3) *In vitro* 光毒性試験において陽性結果が得られた。

〔薬物動態〕

1．血漿中濃度
反復投与（外国人のデータ）
BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫患者（6 例）にエンコラフェニブ 450mg を 1 日 1 回反復投与したときのエンコラフェニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。エンコラフェニブの血漿中濃度は 15 日以内に定常状態に達し、累積係数は 0.438 倍であった。[1)]



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

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

2．食事の影響（外国人のデータ）

健康成人（31 例）にエンコラフェニブ 100mg を空腹又は食後（高脂肪食）に単回投与したとき、空腹時と比較して、食後投与時のエンコラフェニブの Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 64.0 及び 95.9%であった。[2)]

（注）本剤の承認された用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

3．分布

エンコラフェニブのヒト血漿中蛋白結合率は 86.1%、ヒト血液/血漿中濃度比は 0.75 であった（*in vitro*）。[3)]

4．代謝

エンコラフェニブの主な代謝経路は CYP3A4 による *N*-脱アルキル化及びそれに続くグルクロン酸抱合であり、CYP2C19 及び CYP2D6 も一部関与する（*in vitro*）。[4, 5)]

健康成人（4 例）に ^{14}C-エンコラフェニブ 100mg を単回投与したとき、投与後 24 時間までの血漿中において、主に未変化体、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）及び M42.5A（*N*-脱アルキル化体）が検出された（血漿中の総放射能に対する割合はそれぞれ 27.5、23.0 及び 15.5%）。[6)]（外国人のデータ）

（注）本剤の承認された用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

5．排泄（外国人のデータ）

健康成人（4 例）に ^{14}C-エンコラフェニブ 100mg を単回投与したとき、投与後 144 時間までに投与放射能量の 47.2%が糞中に、47.2%が尿中に排泄された。尿中には投与後 48 時間までに投与放射能の 1.8%が未変化体として排泄された。[6)]

（注）本剤の承認された用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

6．肝機能障害患者（外国人のデータ）

軽度肝機能障害患者（6 例、Child-Pugh スコア 5～6）又は肝機能正常者（6 例）にエンコラフェニブ 50mg を単回投与したとき、肝機能正常者と比較して、軽度肝機能障害患者の血漿中非結合形エンコラフェニブの Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1.21 及び 1.55 倍であった。[7)]

（注）本剤の承認された用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

7．薬物相互作用

(1) エンコラフェニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A を可逆的に阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 22、1、20～30、5、50、25 及び 8～15μmol/L であった（*in vitro*）。また、エンコラフェニブは CYP3A を時間依存的に阻害し、K_I 値は 20.5 μmol/L、k_{inact} 値は 0.0527 min^{-1} であった（*in vitro*）。[8)]

エンコラフェニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 を誘導した（*in vitro*）。[9)] エンコラフェニブは CYP3A4 を誘導し、EC_{50} 値は 10.2 μmol/L、Emax 値は 169 倍であった（*in vitro*）。[10)]

(2) エンコラフェニブは UGT1A1 を阻害し、IC_{50} 値は 1～7 μmol/L であった（*in vitro*）。[11)] なお、エンコラフェニブは UGT1A1 の基質であるビニメチニブの薬物動態に大きな影響を与えなかった（*in vivo*）。

(3) エンコラフェニブは P-gp の基質である。[12)] エンコラフェニブは BCRP、OCT1、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 10～25、12.7、5.35、6.16、2.05、4.20 及び 0.92 μmol/L であった（*in vitro*）。[13, 14, 15, 16)]

(4) ラベプラゾールとの併用（外国人のデータ）

健康成人（11 例）にエンコラフェニブ 100mg をラベプラゾール 20mg と併用したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、エンコラフェニブの Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 94.2 及び 96.6%であり、ラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇はエンコラフェニブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。[17)]

（注）本剤の承認された用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

(5) ポサコナゾール及びジルチアゼムとの併用（外国人のデータ）

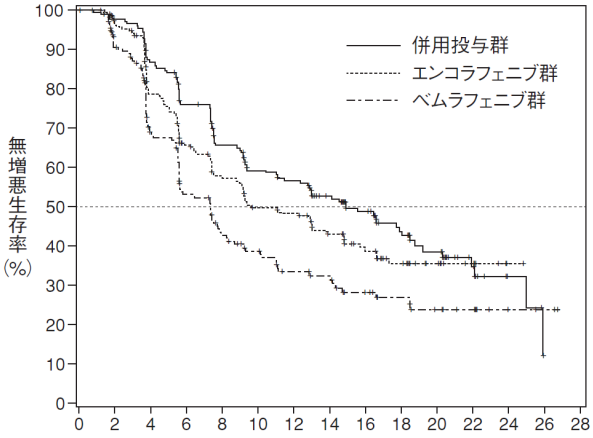
健康成人（16 例）にポサコナゾール 400mg の 1 日 2 回 9 日間反復投与時にエンコラフェニブ 50mg を併用投与したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、エンコラフェニブの Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 168.4 及び 283.4%であった。また、健康成人（16 例）にジルチアゼム 240mg の 1 日 1 回 4 日間反復投与時にエンコラフェニブ 50mg を併用投与したとき、エンコラフェニブ単独投与時と比較して、エンコラフェニブの Cmax 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 144.7 及び 183.0%であった。[18)]

（注）本剤の承認された用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

〔臨床成績〕

〈BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）〉[19)]

BRAF V600E/K 変異※1 を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 577 例（日本人患者 11 例を含む。本剤とビニメチニブの併用投与群 192 例、ベムラフェニブ群 191 例、本剤単独投与群 194 例）を対象に、ベムラフェニブを対照として本剤（450mg※2 を 1 日 1 回）とビニメチニブ（1 回 45mg を 1 日 2 回）を併用投与したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）の主要解析結果は、本剤とビニメチニブ併用投与群で 14.9［11.0～18.5］ヵ月、ベムラフェニブ群で 7.3［5.6～8.2］ヵ月であり、本剤とビニメチニブの併用投与はベムラフェニブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.54［95%信頼区間：0.41～0.71］、p<0.0001［層別 log-rank 検定］、2016 年 5 月 19 日データカットオフ）。



at risk数

併用投与群	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
エンコラフェニブ群	194	162	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0
ベムラフェニブ群	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3	0

※1：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 キットを用いて検査された。

※2：本剤単独投与時の忍容性を検討した国際共同第 I 相試験の結果、1 日1回450mg投与で認められた用量制限毒性に基づき、次相以降の本剤単独投与の推奨用量は1日1回300mg投与と決定された一方、CMEK162B2301試験では、ビニメチニブを休薬又は中止した場合にも本剤は減量せずに継続することが可能な規定とされた。

〔薬効薬理〕

1．作用機序

エンコラフェニブは、ヒト BRAF V600E のキナーゼ活性を阻害した。[20)] また、エンコラフェニブは、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫由来 A375 細胞株において、MAPK 経路のシグナル伝達分子（MEK 及び ERK）のリン酸化を阻害した。[21, 22)]

２．抗腫瘍効果

（1）*In vitro*

エンコラフェニブは、A375細胞株の増殖を抑制した。[23] また、エンコラフェニブとMEK阻害剤であるビニメチニブとの併用により、各薬剤単独と比較して、BRAF V600E変異を有するヒト悪性黒色腫由来細胞株（A375、COLO 800等）及びBRAF V600K変異を有するヒト悪性黒色腫由来IGR-1細胞株に対する増殖抑制作用が増強した。[24]

（2）*In vivo*

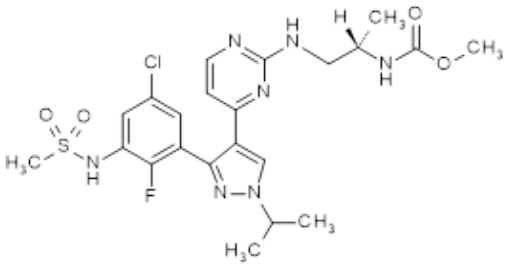
エンコラフェニブは、A375 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。[25] また、エンコラフェニブとビニメチニブとの併用により、各薬剤単独と比較して、BRAF V600E 変異を有するヒト悪性黒色腫患者由来 HMEX1906 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用が増強した。[26]

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：エンコラフェニブ（Encorafenib）

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

構造式：



分子式：$C_{22}H_{27}ClFN_7O_4S$

分子量：540.01

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

〔包　　装〕

ビラフトビカプセル 50mg：60 カプセル（PTP）

〔主要文献〕

1）小野薬品工業：海外第 I 相（CLGX818X2101）試験成績（社内資料）
2）小野薬品工業：海外第 I 相（ARRAY-818-102）試験成績（社内資料）
3）小野薬品工業：*In vitro* 血漿蛋白結合及び血球移行性（社内資料）
4）小野薬品工業：*In vitro* 代謝（社内資料）
5）小野薬品工業：代謝酵素の推定（社内資料）
6）小野薬品工業：海外マスバランス（CLGX818A2101）試験成績（社内資料）
7）小野薬品工業：肝機能障害患者における海外第 I 相（ARRAY-818-101）試験成績（社内資料）
8）小野薬品工業：CYP 阻害作用（社内資料）
9）小野薬品工業：CYP 誘導作用(1)（社内資料）
10）小野薬品工業：CYP 誘導作用(2)（社内資料）
11）小野薬品工業：UGT1A1 阻害作用（社内資料）
12）小野薬品工業：トランスポーター基質検討（社内資料）
13）小野薬品工業：排出トランスポーター阻害作用（社内資料）
14）小野薬品工業：肝取込みトランスポーター阻害作用(1)（社内資料）
15）小野薬品工業：肝取込みトランスポーター阻害作用(2)（社内資料）
16）小野薬品工業：腎取込みトランスポーター阻害作用（社内資料）
17）小野薬品工業：海外第 I 相（ARRAY-162-105）試験成績（社内資料）
18）小野薬品工業：海外第 I 相（ARRAY-818-105）試験成績（社内資料）
19）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（CMEK162B2301）試験成績（社内資料）
20）小野薬品工業：BRAF に対する阻害活性（社内資料）
21）小野薬品工業：MEK のリン酸化に対する阻害作用（社内資料）
22）小野薬品工業：ERK のリン酸化に対する阻害作用（社内資料）
23）小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞の増殖に対する抑制作用（社内資料）
24）小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞の増殖に対するビニメチニブとの併用効果（社内資料）
25）小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞移植マウスにおける抗腫瘍効果（社内資料）
26）小野薬品工業：BRAF 変異ヒト悪性黒色腫細胞移植マウスにおけるビニメチニブとの併用効果（社内資料）

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

〔製 造 販 売〕
小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町１丁目８番２号
〔提　　携〕
ARRAY

1.9 一般的名称に係る文書

小野薬品工業株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 30 年 2 月 22 日付薬生薬審発 0222 第 3 号「医薬品の一般的名称について」により，以下のように通知された.

（1） 医薬品一般的名称

日本名：エンコラフェニブ

英　名：Encorafenib

（2） 化学名

日本名：*N*-{(2*S*)-1-[(4-{3-[5-クロロ-2-フルオロ-3-(メタンスルホンアミド)フェニル]-1-(プロパン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-イル}カルバミン酸メチル

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

1.9.2 INN

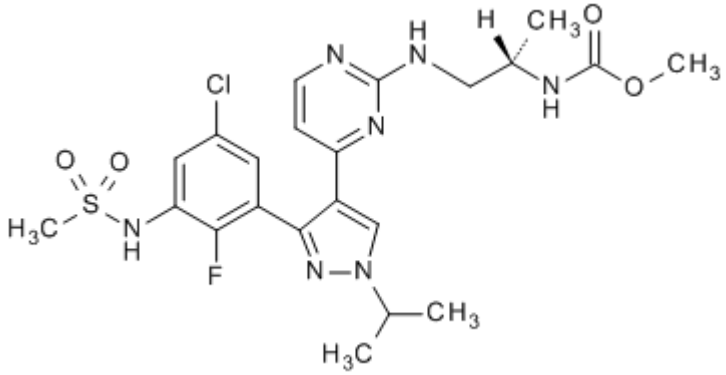
エンコラフェニブの INN は，WHO の Drug Information に Recommended International Nonproprietary Name (r-INN)として，以下のように掲載されている.

r-INN：encorafenib

（r-INN: List 71, WHO Drug Information, Vol.28, No.1, 2014）

1.9.3 構造式

（1） 化学構造式



（2） 化学式

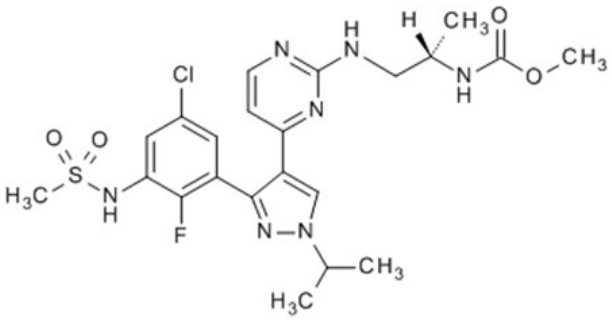
$C_{22}H_{27}ClFN_7O_4S$

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

小野薬品工業株式会社

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="5">*N*-{(2*S*)-1-[(4-{3-[5-クロロ-2-フルオロ-3-(メタンスルホンアミド)フェニル]-1-(プロパン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-イル}カルバミン酸メチル</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="5">*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="5">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 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．</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効性成分・分量</td><td colspan="5">原体：エンコラフェニブ 50 mg
製剤：ビラフトカプセル 50 mg （1 カプセル中にエンコラフェニブを 50 mg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="6">毒性</td><td colspan="5">単回</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>性</td><td>投与量 (mg/kg)</td><td>概略の LD_{50} (mg/kg)</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口</td><td>♂</td><td>200, 1000, 2000</td><td>2000＜</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>経口</td><td>♂</td><td>50, 100, 200</td><td>200＜</td></tr>
<tr><td colspan="5"></td></tr>
<tr><td colspan="5">反復</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路
期間</td><td>性</td><td>投与量 (mg/kg)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>経口
1 カ月間</td><td>♂, ♀</td><td>20, 100, 400</td><td>20 mg/kg 以上：体重増加抑制，皮膚の扁平上皮過形成，過角化及び炎症細胞浸潤，精巣の精細管変性及び空胞化，精巣上体の重量低値を伴う精子減少</td></tr>
</table>

					100 mg/kg 以上：好中球数，リンパ球数及び好酸球数の高値，前胃の扁平上皮過形成及び過角化 400 mg/kg：自発運動減少，削痩，摂餌量の低値や体重減少などを伴った死亡例及び切迫剖検例 無毒性量：20 mg/kg 未満
		経口 3 カ月間	♂，♀	6, 20, 60	6 mg/kg 以上：体重増加抑制，好酸球数の高値，皮膚の扁平上皮過形成及び過角化，精巣の精細管変性及び精巣上体の精子減少 20 mg/kg 以上：摂餌量の低値，精巣上体重量の低値，前胃の扁平上皮過形成及び過角化 60 mg/kg：好中球数の高値及び精巣重量の低値 無毒性量：6 mg/kg 未満
	サル	経口 1 カ月間	♂，♀	5, 20, 100	100 mg/kg：軟便，下痢，血便，嘔吐などの消化器症状，摂餌量の低値及び体重減少 無毒性量：20 mg/kg
		経口 3 カ月間	♂，♀	20, 60	60 mg/kg：嘔吐及び流涎，体重減少，網膜黄斑部の滲出性網膜剥離 無毒性量：20 mg/kg
副作用	国際共同第 III 相試験（CMEK162B2301 試験）の安全性評価対象 192 例中，169 例（88.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用（20%以上）は，悪心 59 例（30.7%），下痢 52 例（27.1%），疲労 48 例（25.0%），血中 CK（CPK）増加 41 例（21.4%）であった．（承認時）				
会社	小野薬品工業株式会社				製剤：輸入・製造

1.12 添付資料一覧

小野薬品工業株式会社

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	Nomenclature	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.1.2	Structure	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.1.3	General Properties	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.3.2	Impurities	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1	Specification	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.4.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション：確認試験　赤外吸収スペクトル	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	国内	－	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6	Container Closure System	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.7 安定性							

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内,海外)	掲載紙	評価／参考
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	製剤及び処方	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	国内	－	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	製造者	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	国内	－	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	国内	－	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	国内	－	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	国内	－	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	国内	－	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	国内	－	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	国内	－	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	国内	－	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc. 小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.P.5.3-1	Method validation report: Identity by UV	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	－	評価
3.2.P.5.3-2	Method validation report: Identity, assay, degradation products and CU by UHPLC	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	－	評価

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内,海外)	掲載紙	評価／参考
3.2.P.5.3-3	Method validation report: Dissolution by HPLC	[redacted].	20[redacted]年[redacted]月	[redacted].	海外	－	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specification	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6	標準品又は標準物質	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	国内	－	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	容器及び施栓系	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	国内	－	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	国内	－	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	国内	－	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	国内	－	評価
3.2.P.8.3-1	LGX818 Drug Product Registration Stability Report	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.P.8.3-2	LGX818 Photostability Study_Final Report	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	－	評価
3.2.A その他							
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	国内	－	評価
3.2.A.3	添加剤	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	－	評価
3.2.R 各極の要求資料							
	該当資料なし						
3.3 参考文献							
3.3-1	各添加物の使用基準及び保存基準	厚生労働省	－	－	－	－	－
3.3-2	天然にも存在する化学的合成食品添加物の日本人の1日摂取量	辻 澄子　他	－	－	－	Shokueishi 1995;36(3): 428-441	－
3.3-3	Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products	FDA	－	－	－	－	－
3.3-4	LACK OF TOXICITY/CARCINOGENICITY OF MONOSODIUM SUCCINATE IN F344 RATS	A. Maekawa　他	－	－	－	Food Chem Toxic. 1990;28(4):235-241	－

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内,海外)	掲載紙	評価／参考
3.3-5	コハク酸二ナトリウム六水和物のラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験	財団法人　食品農医薬品安全性評価センター	－	－	－	－	－
3.3-6	PRIMARY MUTAGENICITY SCREENING OF FOOD ADDITIVES CURRENTLY USED IN JAPAN	M. Ishidate　他	－	－	－	Food Chem Toxic. 1984;22(8):623-636	－

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Biochemical IC_{50} determination for NVP-LGX818 on BRAF(V600E), BRAF and CRAF enzymes	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	Primary screen report: NVR020-01-p-00001（キナーゼ選択性1）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-3	Primary screen report: NVR021-01-p-00001（キナーゼ選択性2）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-4	*In vitro* cellular assays for Raf kinase inhibitors	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	Single agent activity of the RAF inhibitor LGX818 in a large panel of human-cancer derived cell lines	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-6	Non-GLP studies characterizing the biochemical activity of AR00491648 (LGX818) and AR00492720 (LHY746)	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-7	Evaluation of LGX818 (AR00491648) and LHY746 (AR00492720) in phospho-ERK and proliferation assays in Malme-3M cells	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-8	LGX818 efficacy and PK/PD in tumor xenograft models	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価／参考
4.2.1.1-9	Combining the RAF inhibitor LGX818 and MEK1/2 inhibitor MEK162 in BRAF mutant cell lines *in vitro*	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-10	LGX818 combo MEK162 in HMEX1906 melanoma	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-11	Exploratory (non-GLP) study evaluating combinatorial activity of binimetinib (MEKI62) and encorafenib (LGX818) in A375 BRAF-V600E mutant melanoma xenografts	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.1-12	Exploratory (non-GLP) study evaluating combinatorial activity of binimetinib (MEKI62) and encorafenib (LGX818) in MEL13B4 BRAF (V600E) melanoma xenografts	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験							

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
4.2.1.2-1	NVP-LGX818: Secondary pharmacology profile	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.及び[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.2-2	NVP-LHY746: Secondary pharmacology profile	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	LGX818: A single dose oral (gavage) safety pharmacology assessment on the central nervous system and respiratory functions in the male albino rat	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-2	Effects of LGX818 on cloned hERG potassium channels expressed in mammalian cells	Novartis Pharma	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-3	ADME Tox Study of 1 Compound	Array Biopharma.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.3-4	LGX818: Single oral dose cardiovascular telemetry study in the male Cynomolgus monkey	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.1.3-5	LGX818: A single dose oral (gavage) cardiovascular telemetry study in conscious male Albino rats	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当資料なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Quantitative determination of LGX818 in rat plasma by LC-MS/MS	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	Quantitative determination of LGX818 in monkey plasma by LC-MS/MS	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	Pharmacokinetics of NVP-LGX818 after intravenous and oral single dose administration to mice	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-2	Absorption, metabolism and excretion in intact and bile duct-cannulated rats after a single intravenous (5 mg/kg) or oral dose (50 mg/kg) of [^{14}C]LGX818	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
4.2.2.2-3	Pharmacokinetics of NVP-LGX818 after intravenous and oral single dose administration to rats	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-4	Absorption, metabolism and excretion following an intravenous or oral dose of [^{14}C]LGX818 in the monkey	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	Tissue distribution following a single oral (50 mg/kg) or intravenous (5 mg/kg) dose of [^{14}C]LGX818 in the rat	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-2	*In vitro* binding of [^{14}C]LGX818 to blood cells, and serum and plasma proteins in the mouse, rat, dog, monkey and human	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	*In vitro* metabolism of [^{14}C] LGX818 in rat, dog, monkey, and human hepatocytes	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
4.2.2.5 排泄							
該当資料なし.							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
該当資料なし.							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
4.2.2.7-1	Assessment of reversible protein binding of LHY746 (primary metabolite of encorafenib) in rat, monkey and human plasma by equilibrium dialysis	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
4.2.2.7-2	An oral (gavage) toxicokinetic study (2 cycles) in male monkeys	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	参考
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	An oral (gavage) sighting single dose and 7 day repeat dose toxicity study in male monkeys	Novartis Pharma	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
4.2.3.2-1	4-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	A 13-week oral (gavage) toxicity study with a 4-week recovery period in rat	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	4-week oral (gavage) toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-4	A 13-week oral (gavage) toxicity study with a 4-week recovery period in the cynomolgus monkey	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-5	13-week oral (gavage) toxicity study in monkeys with a 10-week recovery period	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験							
4.2.3.3.1-1	Reverse Mutation in five histidine-requiring strains of Salmonella typhimurium	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験							
4.2.3.3.2-1	Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
該当資料なし							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
該当資料なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当資料なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
該当資料なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
4.2.3.5.2-1	An oral gavage study of embryo-fetal development in the rat	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2-2	An oral gavage dose range finding study of embryo-fetal development in the rabbit	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.2-3	An oral gavage study of embryo-fetal development in the rabbit	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
該当資料なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
該当資料なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	Primary skin irritation/corrosion study with LGX818-NXA in the rabbit (4-hour semi-occlusive application)	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	Assessment of contact sensitizing potential with the murine local lymph node assay (LLNA TIER I)	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
4.2.3.7.7-2	In vitro assessment of the phototoxic effect of compound NVP-LGX818-NX-2	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	参考
4.3 参考文献							
4.3-1	Targeting RAS-ERK signalling in cancer: promises and challenges.	Samatar AA, Poulikakos PI.	—	—	—	Nat Rev Drug Discov. 2014;13:928-42.	—
4.3-2	Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors.	Lito P, Rosen N, Solit DB.	—	—	—	Nat Med. 2013;19:1401-9.	—
4.3-3	BRAF inhibitors for the treatment of metastatic melanoma: clinical trials and mechanisms of resistance.	Alcalá AM, Flaherty KT.	—	—	—	Clin Cancer Res. 2012;18:33-9.	—
4.3-4	Mutations of the BRAF gene in human cancer.	Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al.	—	—	—	Nature. 2002;417:949-54.	—
4.3-5	New perspectives for targeting RAF kinase in human cancer.	Karoulia Z, Gavathiotis E, Poulikakos PI.	—	—	—	Nat Rev Cancer. 2017;17:676-91	—
4.3-6	Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF.	Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al.	—	—	—	Cell. 2004;116:855-67.	—
4.3-7	Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy.	Shi H, Hugo W, Kong X, Hong A, Koya RC, Moriceau G, et al.	—	—	—	Cancer Discov. 2014;4:80-93.	—
4.3-8	Cutaneous toxicities of RAF inhibitors.	Anforth R, Fernandez-Peñas P, Long GV.	—	—	—	Lancet Oncol. 2013;14:e11-8.	—
4.3-9	Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma.	Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2014;371:1877-88.	—
4.3-10	BRAF, MEK and KIT inhibitors for melanoma: adverse events and their management.	Livingstone E, Zimmer L, Vaubel J, Schadendorf D.	—	—	—	Chin Clin Oncol. 2014;3:29.	—

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内,海外)	掲載紙	評価／参考
4.3-11	Selective and potent Raf inhibitors paradoxically stimulate normal cell proliferation and tumor growth.	Carnahan J, Beltran PJ, Babij C, Le Q, Rose MJ, Vonderfecht S, et al.	－	－	－	Mol Cancer Ther. 2010;9:2399-410.	－
4.3-12	RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth.	Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al.	－	－	－	Nature. 2010;464:431-5.	－
4.3-13	Paradoxical oncogenesis--the long-term effects of BRAF inhibition in melanoma.	Gibney GT, Messina JL, Fedorenko IV, Sondak VK, Smalley KS.	－	－	－	Nat Rev Clin Oncol. 2013;10:390-9.	－
4.3-14	Guideline on the Investigation of Drug Interactions (Final).	European Medicines Agency	－	－	－	－	－
4.3-15	Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE): Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations.	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)	－	－	－	－	－
4.3-16	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）	厚生労働省	－	－	－	－	－
4.3-17	Feedback regulation of DUSP6 transcription responding to MAPK1 via ETS2 in human cells.	Furukawa T, Tanji E, Xu S, Horii A.	－	－	－	Biochem Biophys Res Commun. 2008;377:317-20.	－
4.3-18	Sprouty proteins: multifaceted negative-feedback regulators of receptor tyrosine kinase signaling.	Mason JM, Morrison DJ, Basson MA, Licht JD.	－	－	－	Trends Cell Biol. 2006;16:45-54.	－
4.3-19	Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity.	Lehár J, Krueger AS, Avery W, Heilbut AM, Johansen LM, Price ER, et al.	－	－	－	Nat Biotechnol. 2009;27:659-66.	－

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内,海外)	掲載紙	評価／参考
4.3-20	Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance.	Das Thakur M, Salangsang F, Landman AS, Sellers WR, Pryer NK, Levesque MP, et al.	—	—	—	Nature. 2013;494:251-5.	—
4.3-21	An integrated model of RAF inhibitor action predicts inhibitor activity against oncogenic BRAF signaling.	Karoulia Z, Wu Y, Ahmed TA, Xin Q, Bollard J, Krepler C, et al.	—	—	—	Cancer Cell. 2016;30:501-503.	—
4.3-22	Loss of the serine/threonine kinase fused results in postnatal growth defects and lethality due to progressive hydrocephalus.	Merchant M, Evangelista M, Luoh SM, Frantz GD, Chalasani S, Carano RA, et al.	—	—	—	Mol Cell Biol. 2005;25:7054-68.	—
4.3-23	Species differences in in vitro and in vivo small intestinal metabolism of CYP3A substrates.	Komura H, Iwaki M.	—	—	—	J Pharm Sci. 2008;97(5):1775-800	—
4.3-24	*In vitro* and *in vivo* small intestinal metabolism of CYP3A and UGT substrates in preclinical animals species and humans: species differences.	Komura H, Iwaki M.	—	—	—	Drug Metab Rev. 2011;43(4):476-98.	—
4.3-25	Raf inhibition causes extensive multiple tissue hyperplasia and urinary bladder neoplasia in the rat.	Wisler JA, Afshari C, Fielden M, Zimmermann C, Taylor S, Carnahan J. et al.	-	-	-	Toxicol Pathol. 2011;39:809-22.	-
4.3-26	タフィンラーカプセル50 mg, 同カプセル75mg 申請資料概要 2.6. 非臨床試験の概要文及び概要表.	Novartis Pharma.	-	-	-	-	-
4.3-27	Regulation of Sertoli-germ cell adhesion and sperm release by FSH and nonclassical testosterone signaling.	Shupe J, Cheng J, Puri P, Kostereva N, Walker WH.	-	-	-	Mol Endocrinol. 2011; 25(2):238-52.	-
4.3-28	The mouse B-raf gene encodes multiple protein isoforms with tissue-specific expression.	Barnier JV, Papin C, Eychène A, Lecoq O, Calothy G.	-	-	-	J Biol Chem. 1995;270:23381-9.	-

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
4.3-29	A novel Rap1/B-Raf/14-3-3 θ protein complex is formed in vivo during the morphogenetic differentiation of postmeiotic male germ cells.	Berruti G.	-	-	-	Exp Cell Res. 2000;257:172-9.	-
4.3-30	Reduced activity of BRAF protein kinase in hop and hophpy mouse mutants.	Wojnowski L, Berna R, Park CM, Handel MA, Hollander WF, Zimmer A.	-	-	-	Mamm. Genome 1998;9:905-6.	-
4.3-31	Ocular toxicity of targeted therapies.	Renouf DJ, Velazquez-Martin JP, Simpson R, Siu LL, Bedard PL.	-	-	-	J Clin Oncol. 2012;30:3277-86.	-
4.3-32	28-day repeat-dose oral toxicity study of ARRY-215311 in rats followed by a 4-week recovery	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	-
4.3-33	26-week repeat-dose oral toxicity study of ARRY-438162 in rats followed by a 4-week recovery	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	-
4.3-34	A 4-week toxicity study of ARRY-215311 administered by nasogastric intubation to Cynomolgus Monkeys, with a 4-week recovery period	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	-
4.3-35	A 9-month toxicity study of ARRY-438162 administered by nasogastric intubation to Cynomolgus Monkeys, with a 3−month recovery period	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	-
4.3-36	Roles and regulation of the mucus barrier in the gut.	Cornick S, Tawiah A, Chadee K.	-	-	-	Tissue Barriers. 2015;3(1-2):e982426	-

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2-1	全臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1-1	An Open-Label, Randomized, Single Dose, 2-Way Crossover Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Encorafenib in Healthy Adult Subjects	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
5.3.1.2-1	A randomized, single-center, open-label, two-sequence, two-period cross-over study to investigate the relative bioavailability of MEK162 Novartis CSF and Array CSF following a single oral dose given as 3 x 15 mg tablets in healthy subjects	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.1.3 *In Vitro -In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Method validation report - Quantitative determination of LGX818 in human plasma by LC-MS/MS	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.1.4-2	Method validation report - Quantitative determination of LGX818 in human plasma by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
該当なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2-1	[^{14}C]LGX818: Metabolic profile in human liver microsomes, contributions of cytochrome P450s and UDP-glucuronosyltransferase to metabolism, and potential for drug-drug interactions	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
5.3.2.2-2	[^{14}C]LGX818: Relative contributions of cytochrome P450 (CYP) enzymes to metabolism as determined by recombinant CYP kinetic analysis	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-3	*In vitro* assessment of cytochrome P450 enzyme inhibition by LGX818	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-4	*In vitro* assessment of UGT1A1 enzyme inhibition by NVP-LGX818	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-5	Evaluation of LGX818 to activate human PXR in a CYP3A4 reporter gene assay	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-6	Induction of CYP3A4 mRNA and activity by LGX818 in human hepatocytes	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-7	Evaluation of LGX818 as an inducer of cytochrome P450s in human hepatocytes	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-8	Assessment of [^{14}C]LGX818 permeability across Caco2 cell monolayers and its potential interaction with drug transporters	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-9	Assessment of [^{14}C]LGX818 uptake into primary human hepatocytes	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-10	Assessment of LGX818 as an inhibitor of human breast cancer resistance protein (BCRP), P-glycoprotein (P-gp) and multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2)	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-11	Assessment of LGX818 as an inhibitor of human organic anion transporting polypeptides 1B1 (OATP1B1) and 1B3 (OATP1B3)	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-12	Assessment of LGX818 as an inhibitor of the renal uptake transporters OAT1, OAT3 and OCT2	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-13	Assessment of LGX818 as an inhibitor of human organic cation transporter 1 (OCT1)	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-14	Reaction phenotyping for LHY-746 (a primary metabolite of encorafenib) by an intersystem extrapolation factor (ISEF) approach	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-15	Assessment of a LHY746 (a primary metabolite of encorafenib) as an inhibitor of cytochromes P450 in human liver microsomes	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-16	Assessment of AR00492720 as an inhibitor of human BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 and OATP1B3 mediated transport	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
5.3.2.2-17.1	Development of PBPK model for encorafenib in GastroPlus™ and predicted drug-drug interactions with CYP3A4 inhibitors and inducers	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-17.2	Development of PBPK model for encorafenib in GastroPlus™ and predicted drug-drug interactions with CYP3A4 inhibitors and inducers: Erratum	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-17.3	Refinement of PBPK model for encorafenib in GastroPlus™ and predicted drug-drug interactions with CYP3A4 inhibitors and inducers	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-17.4	Futher refinement of PBPK model for encorafenib in GastroPlus™ and predicted drug-drug interactions with CYP3A4 inhibitors and inducers	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.2-18	Predictions of drug-drug interactions with encorafenib as a perpetrator on probe substrates	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3-1	Exploratory quantitative analysis of LGX818 metabolites in human plasma from day 1 and day 15 following repeated daily oral administration of 100 mg to patients (study CLGX818x2101)	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	Phase I, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Ascending Doses of ARRY-438162 in Healthy Volunteers	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.3.1-2	Phase I, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Ascending Doses of ARRY-438162 in Healthy Volunteers	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
5.3.3.1-3	A Phase I, single center, open-label study to investigate the absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) of MEK162 following a single oral dose of 45 mg [^{14}C]MEK162 in healthy male subjects	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.3.1-4	A Phase I, single center, open-label study to investigate the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of LGX818 following a single oral dose of 100 mg [^{14}C]LGX818 in healthy male subjects	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	A Phase 1 Dose-escalation Study of Oral ARRY-438162 in Patients with Advanced Solid Tumors Followed by Expansion Cohorts in Patients with Advanced or Metastatic Biliary Cancer or Metastatic Colorectal Cancer	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.3.2-2	A Phase I study of oral MEK162 in Japanese patients with advanced solid tumors	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.3.2-3	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Dose Escalation Study of Encorafenib in Combination with Binimetinib in Adult Patients with BRAF V600-Dependent Advanced Solid Tumors	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.3.2-4	A Phase I, multicenter, open-label, dose-escalation study of oral LGX818 in adult patients with locally advanced or metastatic BRAF mutant melanoma	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3-1	A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Binimetinib in Healthy Subjects with Normal Renal Function and Subjects with Impaired Renal Function	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.3.3-2	A phase I, multicenter, open-label, single-dose study to assess the pharmacokinetics of MEK162 in subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
5.3.3.3-3	A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Encorafenib in Subjects with Impaired and Normal Hepatic Function	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.3.3-4	日本人及び非日本人がん患者における血漿中ONO-7702の薬物動態パラメータの比較	小野薬品工業株式会社	20[redacted]年[redacted]月	小野薬品工業株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4-1	A SINGLE-DOSE RELATIVE BIOAVAILABILITY AND FOOD EFFECT STUDY OF ARRY-438162 TABLETS [redacted] IN HEALTHY VOLUNTEERS	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-2	An Open-Label, 2-Arm, Parallel-Group, Fixed-Sequence Study to Investigate the Influence of a Proton Pump Inhibitor (Rabeprazole) on Binimetinib or Encorafenib Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-3	A randomized, single-center, open-label, three-period, cross-over study to investigate the effect of food on the pharmacokinetics of oral MEK162 in healthy subjects	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-4	An open-label, single-arm, three-period, fixed-sequence, cross-over study to investigate the effect of oral MEK162 on the pharmacokinetics of oral midazolam in healthy volunteers	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月	Novartis Pharma.	海外	社内資料	評価
5.3.3.4-5	An Open-Label, Two-Part Study to Evaluate the Effects of Multiple Oral Doses of Posaconazole and Diltiazem on the Single-Dose Pharmacokinetics of Encorafenib in Healthy Adult Subjects	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1.1	Population PK and exposure-response analysis of encorafenib administered alone and in combination with binimetinib in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma Part I of columbus study (CMEK162B2301)	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
5.3.3.5-1.2	Population PK and exposure-response analysis of encorafenib administered alone and in combination with binimetinib in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma Part 1 and 2 of columbus study (CMEK162B2301)	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.5-1.3	Population PK and exposure-response analysis of encorafenib administered alone and in combinati on with binimetinib in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma Addendum report	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.5-2	Cardiac safety and concentration-QT interval analysis of combination encorafenib and binimetinib data from clinical studies CMEK162X2110, CLGX818X2109 and CMEK162B2301	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.3.5-3	Cardiac safety and concentration-QT interval analysis of single agent encorafenib data from clinical study CLGX818X2101	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月	Array BioPharma Inc.	海外	社内資料	評価
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当なし							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	海外	社内資料	評価
5.3.5.1-2	A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	海外	社内資料	評価

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
5.3.5.1-3	The NEMO trial (NRAS melanoma and MEK inhibitor): A randomized Phase III, open label, multicenter, two-arm study comparing the efficacy of MEK162 versus dacarbazine in patients with advanced unresectable or metastatic NRAS mutation-positive melanoma	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	海外	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	A Phase II, multi-center, open-label study of single-agent LGX818 followed by a rational combination with targeted agents after progression on LGX818, to overcome resistance in adult patients with locally advanced or metastatic BRAF V600 melanoma	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-2	A Phase 2, Multi-Center, Open-Label Study of Sequential LGX818/MEK162 Combination Followed by a Rational Combination with Targeted Agents After Progression, to Overcome Resistance in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma	Array BioPharma Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	海外	社内資料	評価
5.3.5.2-3	A Phase II, open-label study to assess the safety and efficacy of oral MEK162 in adults with locally advanced and unresectable or metastatic malignant cutaneous melanoma harboring $BRAF^{V600}$ or NRAS mutations	Novartis Pharma.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	海外	社内資料	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Effectiveness	Array BioPharma Inc.	－	－	－	－	－
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Safety	Array BioPharma Inc.	－	－	－	－	－
5.3.5.3-3	4-Month Safety Update	Array BioPharma Inc.	－	－	－	－	－
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	Investigator-sponsored-studies	Array BioPharma Inc.	－	－	－	－	－
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
該当なし							
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	患者データ一覧表	－	－	－	－	－	－
5.3.7-2	副作用一覧表	－	－	－	－	－	－

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表	－	－	－	－	－	－
5.3.7-4	臨床検査値異常変動一覧表	－	－	－	－	－	－
5.3.7-5	臨床検査値変動図	－	－	－	－	－	－
5.4 参考文献							
5.4-1	Melanoma epidemiology	Berwick M, Halpern A	－	－	－	Curr Opin Oncol. 1997;9:178-82	－
5.4-2	メラノーマ研究の最近の進歩	高田実	－	－	－	信州医学雑誌 2007 Feb 10 ;55(1):3-9	－
5.4-3	Plantar melanoma : is the incidence of melanoma of the sole of the foot really higher in blacks than whites?	Stevens NG, Liff JM, Weiss NS	－	－	－	Int J Cancer. 1990;45:691-3	－
5.4-4	GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide	Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al.	－	－	－	IARC Cancer Base No.11	－
5.4-5	悪性黒色腫の発生数に関する全国アンケート（1992～1998 年）	石原和之，斎田俊明，山本明史	－	－	－	Skin Cancer. 2000;15:7-14	－
5.4-6	がんの統計’11	財団法人 がん研究振興財団	－	－	－	－	－
5.4-7	Targeting the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway in the Treatment of Malignant Melanoma	Panka DJ, Atkins MB, Mier JW	－	－	－	Clin Cancer Res. 2006 Apr 1;12(7 Pt 2):2371s-5s	－
5.4-8	Mutations of the BRAF gene in human cancer	Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al.	－	－	－	Nature. 2002 Jun 27 ; 417(6892): 949-54	－
5.4-9	Assessment of BRAF and KIT mutations in Japanese melanoma patients	Ashida A, Uhara H, Kiniwa Y, Oguchi M, Murata H, Goto Y, et al.	－	－	－	J Dermatol Sci. 2012 Jun;66(3):240-2	－

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
5.4-10	BRAF point mutations in primary melanoma show different prevalences by subtype	Sasaki Y, Niu C, Makino R, Kudo C, Sun C, Watanabe H, et al.	―	―	―	J Invest Dermatol. 2004; 123(1):177-8	―
5.4-11	BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma	Colombino M, Capone M, Lissia A, Cossu A, Rubino C, De Giorgi V, et al.	―	―	―	J Clin Oncol. 2012 Jul 10; 30(20):2522-9	―
5.4-12	NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma	Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al.	―	―	―	Cancer. 2012 Aug 15; 118(16):4014-23	―
5.4-13	Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma	Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al.	―	―	―	J Clin Oncol. 2011 Apr 1;29(10):1239-46	―
5.4-14	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma, Version 1. 2018	National Comprehensive Cancer Network	―	―	―	―	―
5.4-15	悪性黒色腫（メラノーマ）薬物療法の手引 version 1. 2016	一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会	―	―	―	Skin Cancer. 2017;32:1-5	―
5.4-16	Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma	Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al.	―	―	―	J Clin Oncol. 2015 Jun 10;33(17):1889-94	―
5.4-17	Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma	Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al.	―	―	―	N Engl J Med. 2010 Aug 26; 363(9):809-19	―
5.4-18	Survival in BRAF V600- mutant advanced melanoma treated with vemurafenib	Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al.	―	―	―	N Engl J Med. 2012 Feb 23; 366(8):707-14.	―

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
5.4-19	Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation	Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2011 Jun 30; 364(26):2507-16	—
5.4-20	Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study	McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2014 Mar;15(3):323-32	—
5.4-21	Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial	Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al.	—	—	—	Lancet. 2012 Jul 28; 380(9839):358-65	—
5.4-22	Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma	Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2012 Jul 12; 367(2):107-14	—
5.4-23	Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma	Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2014 Nov 13;371(20):1877-88	—
5.4-24	Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib	Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2015 Jan 1;372(1):30-9	—
5.4-25	Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma.	Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al.	—	—	—	N Engl J Med. 2015 Jul 2; 373(1):23-34	—
5.4-26	Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial	Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liszkay G, Di Giacomo AM, et al.	—	—	—	Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1248-60	—

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
5.4-27	Targeting RAS-ERK signalling in cancer: promises and challenges	Samatar AA, Poulikakos PI	―	―	―	Nat Rev Drug Discov. 2014;13:928-42	―
5.4-28	Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors	Lito P, Rosen N, Solit DB	―	―	―	Nat Med. 2013;19:1401-9	―
5.4-29	BRAF inhibitors for the treatment of metastatic melanoma: clinical trials and mechanisms of resistance	Alcalá AM, Flaherty KT	―	―	―	Clin Cancer Res. 2012;18:33-9	―
5.4-30	New perspectives for targeting RAF kinase in human cancer	Karoulia Z, Gavathiotis E, Poulikakos PI	―	―	―	Nat Rev Cancer. 2017;17:676-91	―
5.4-31	Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF	Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al.	―	―	―	Cell. 2004;116:855-67	―
5.4-32	Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy	Shi H, Hugo W, Kong X, Hong A, Koya RC, Moriceau G, et al.	―	―	―	Cancer Discov. 2014;4:80-93	―
5.4-33	Cutaneous toxicities of RAF inhibitors	Anforth R, Fernandez-Peñas P, Long GV	―	―	―	Lancet Oncol. 2013;14:e11-8	―
5.4-34	BRAF, MEK and KIT inhibitors for melanoma: adverse events and their management	Livingstone E, Zimmer L, Vaubel J, Schadendorf D	―	―	―	Chin Clin Oncol. 2014;3:29	―
5.4-35	Selective and potent Raf inhibitors paradoxically stimulate normal cell proliferation and tumor growth	Carnahan J, Beltran PJ, Babij C, Le Q, Rose MJ, Vonderfecht S, et al.	―	―	―	Mol Cancer Ther. 2010;9:2399-410	―
5.4-36	RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth	Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al.	―	―	―	Nature. 2010;464:431-5	―
5.4-37	Paradoxical oncogenesis--the long-term effects of BRAF inhibition in melanoma	Gibney GT, Messina JL, Fedorenko IV, Sondak VK, Smalley KS	―	―	―	Nat Rev Clin Oncol. 2013;10:390-9	―

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内,海外)	掲載紙	評価／参考
5.4-38	Preclinical profile of LGX818: A potent and selective RAF kinase inhibitor	Stuart DD, Li N, Poon DJ et al.	－	－	－	Cancer Research 2012; 72:3790	－
5.4-39	タフィンラーカプセル 50 mg, タフィンラーカプセル 75 mg（ダブラフェニブメシル酸塩）	ノバルティスファーマ株式会社	－	－	－	添付文書（第1版）2016年3月改訂	－
5.4-40	ゼルボラフ錠 240 mg（ベムラフェニブ）	中外製薬株式会社	－	－	－	添付文書（第5版）2017年2月改訂	－
5.4-41	Vemurafenib-associated pancreatitis	Muluneh B, Buie LW, Collichio F	－	－	－	Pharmacotherapy. 2013;33(4):e43-4	－
5.4-42	遠隔転移に対する治療（生物化学療法を含む）	爲政大幾	－	－	－	日本臨床. 2013;71(増刊号4):344-8	－
5.4-43	悪性黒色腫に対するIFNαを用いた術後補助療法	山﨑直也	－	－	－	日本臨床. 2013;71(増刊号4):336-40	－
5.4-44	Surgery for distant melanoma metastasis	Leung AM, Hari DM, Morton DL	－	－	－	Cancer J. 2012;18:176-84	－
5.4-45	転移性悪性黒色腫の診断と治療	爲政大幾	－	－	－	日本臨床. 2013;71(増刊号4):406-10	－
5.4-46	The natural course of cutaneous melanoma	Leiter U, Meier F, Schittek B, Garbe C	－	－	－	J Surg Oncol. 2004;86:172-8	－
5.4-47	Progression-free survival landmark analysis: a critical endpoint in melanoma clinical trials	Ascierto PA, Long GV	－	－	－	Lancet Oncol. 2016;17:1037-9	－

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内,海外)	掲載紙	評価／参考
5.4-48	Two year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized, open-label, phase III study comparing the combination of dabrafenib (D) and trametinib (T) with vemurafenib (Vem) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma	Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D, et al.	－	－	－	Eur J Cancer 2015;51(Suppl. 3): abstr. 3301	－
5.4-49	Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), December 2002	－	－	－	－	－
5.4-50	Guideline on the Investigation of Drug Interactions (Final)	European Medicines Agency	－	－	－	2012年	－
5.4-51	Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE): Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Clinical Pharmacology,	－	－	－	2012年2月	－
5.4-52	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）	厚生労働省	－	－	－	2014年7月	－
5.4-53	非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について	厚生労働省	－	－	－	2009年10月	－
5.4-54	Lessons learned from independent central review	Ford R, Schwartz L, Dancey J, Dodd LE, Eisenhauer EA, Gwyther S, et al.	－	－	－	Eur J Cancer. 2009 January;45(2):268-74	－
5.4-55	Blinded independent central review of progression in cancer clinical trials: results from a meta-analysis	Amit O, Mannino F, Stone AM, Bushnell W, Denne J, Helterbrand J, et al.	－	－	－	Eur J Cancer. 2011 August;47(12):1772-8	－

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内,海外)	掲載紙	評価／参考
5.4-56	Influence of an independent review committee on assessment of response rate and progression-free survival in phase III clinical trials	Tang PA, Pond GR, Chen EX	—	—	—	Ann Oncol. 2010 January;21(1):19-26	—
5.4-57	Evaluation of blinded independent central review of tumor progression in oncology clinical trials: a meta-analysis	Zhang JJ, Chen H, He K, Tang S, Justice R, Keegan P, et al.	—	—	—	Ther Innov Regul Sci. 2013 March;47(2):167-74	—
5.4-58	EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group	Rabin R, de Charro F	—	—	—	Ann Med. 2001 July;33(5):337-43	—
5.4-59	BRAF inhibitors and radiotherapy for melanoma brain metastases: potential advantages and disadvantages of combination therapy	Chowdhary M, Patel KR, Danish HH, Lawson DH, Khan MK	—	—	—	Onco Targets Ther. 2016 December 12;9:7149-59	—
5.4-60	Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study	Dummer R, Goldinger SM, Turtschi CP, Eggmann NB, Michielin O, Mitchell L, et al.	—	—	—	Eur J Cancer. 2014 February;50(3):611-21	—
5.4-61	A retrospective evaluation of vemurafenib as treatment for BRAF-mutant melanoma brain metastases	Harding JJ, Catalanotti F, Munhoz RR, Cheng DT, Yaqubie A, Kelly N, et al.	—	—	—	Oncologist. 2015 July;20(7):789-97	—
5.4-62	Patterns of response and progression in patients with BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain who were treated with dabrafenib	Azer MW, Menzies AM, Haydu LE, Kefford RF, Long GV	—	—	—	Cancer. 2014 February 15;120(4):530-6	—
5.4-63	Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma?	Jang S, Atkins MB	—	—	—	Lancet Oncol. 2013 February;14(2):e60-9	—

1.12 添付資料一覧

エンコラフェニブ

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類(国内，海外)	掲載紙	評価／参考
5.4-64	Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma	Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV	―	―	―	Nat Rev Clin Oncol. 2017 August;14(8):463-82	―
5.4-65	メキニスト錠0.5mg，メキニスト錠2mg（トラメチニブ　ジメチルスルホキド付加物）	ノバルティスファーマ株式会社	―	―	―	添付文書 2016年3月作成（新様式第1版）	―
5.4-66	Cotellic® (cobimetinib) prescribing information [package insert]	Genentech USA Inc.	―	―	―	2016/5/1	―
5.4-67	ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins	Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C	―	―	―	J Am Coll Cardiol. 2002 August;40(3):567-72	―
5.4-68	Rhabdomyolysis with HMG-CoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy	Chang JT, Staffa JA, Parks M, Green L	―	―	―	Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2004 July;13(7):417-26	―
5.4-69	Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study	Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, et al.	―	―	―	Lancet Oncol. 2014 April;15(4):436-44	―
5.4-70	Facial palsy as a side effect of vemurafenib treatment in patients with metastatic melanoma	Klein O, Ribas A, Chmielowski B, Walker G, Clements A, Long GV, et al.	―	―	―	J Clin Oncol. 2013 April 20;31(12):e215-7	―