

審議結果報告書

令和 2 年 11 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] メクトビ錠15 mg
[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] 令和 2 年 3 月 4 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 10 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 5 年 10 カ月とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

令和2年11月5日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[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] 令和2年3月4日

令和2年10月21日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
54	表 脚注3	減量を要した <u>副作用</u>	減量を要した <u>有害事象</u>
58	表 脚注3	減量を要した <u>副作用</u>	減量を要した <u>有害事象</u>

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和2年10月21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] 令和2年3月4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 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 優先審査 (令和2年4月24日付け薬生薬審発 0424 第2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、がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対するエンコラフェニブ、ビニメチニブ及びセツキシマブ (遺伝子組換え) の併用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。

[効能又は効果]

○*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

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

(下線部追加)

[用法及び用量]

<*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫>

エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回 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。

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

エンコラフェニブ及びセツキシマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回 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。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年9月9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] (1) ビラフトビカプセル 50 mg
(2) ビラフトビカプセル 75 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] (1) 令和2年3月4日
(2) 令和2年8月26日
- [剤形・含量] (1) 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
(2) 1カプセル中にエンコラフェニブ 75 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
○BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
(下線部追加)
- [申請時の用法・用量] <根治切除不能な悪性黒色腫>
ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 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。
<治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌>
ビニメチニブ及びセツキシマ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 300 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。
(下線部追加)
- 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] 令和2年3月4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
○BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
(下線部追加)
- [申請時の用法・用量] <根治切除不能な悪性黒色腫>

エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビメチニブとして1回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。

＜治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞

エンコラフェニブ及びセツキシマブとの併用において、通常、成人にはビメチニブとして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。

(下線部追加)

[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	3
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	4
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	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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	7
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	7
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	41
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	42

[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結腸・直腸癌のそれぞれ約 4.6～20.6%及び 4.7～6.7%に認められると報告されている（Cancer 2011; 17: 4623-32、BMC Cancer 2015; 15:258 等）。*BRAF* 遺伝子に変異が生じると、MAPK 経路の活性化に関与するセリン/スレオニンキナーゼである *BRAF* が恒常的に活性化され、下流の MEK 等のリン酸化を介して MAPK 経路を活性化することにより、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（Nat Med 2013; 19: 1401-9、Nat Rev Cancer 2017; 117: 676-91 等）。

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。

本邦では、ENCO 及び BINI は、「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として 2019 年 1 月に承認されている。

1.2 開発の経緯等

BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する ENCO/BINI 投与の臨床開発として、スイス Novartis 社により、標準的な治療後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした ENCO/Cmab 投与の国際共同第 I b/ II 相試験（X2103 試験）が 2012 年 11 月から実施された。その後、米国 Array BioPharma 社により、一次治療又は二次治療後に増悪した *BRAF* V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした ENCO/BINI/Cmab 投与の国際共同第 III 相試験（BEACON CRC 試験）が 2016 年 10 月から実施された。

米国及び EU では、BEACON CRC 試験を主要な試験成績として、2019 年 10 月に ENCO/BINI/Cmab 投与に係る ENCO 及び BINI の承認申請が行われたが、審査の過程で BINI は取り下げられ、米国では 2020 年 4 月に「BRAFTOVI is indicated, in combination with cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with a BRAF V600E mutation, as detected by an FDA-approved test, after prior therapy.」、EU では 2020 年 6 月に「Encorafenib is indicated in combination with cetuximab, for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (CRC) with a BRAF V600E mutation, who have received prior systemic therapy.」を効能・効果として ENCO/Cmab 投与が承認された。

なお、2020 年 7 月時点において、*BRAF* 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌に係る効能・効果にて、ENCO は 32 の国又は地域で承認されており、BINI が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、X2103 試験及び BEACON CRC 試験への患者の組入れが、それぞれ 20 年 月及び 20 年 月から開始された。

今般、BEACON CRC 試験を主要な試験成績として、*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に係る効能・効果及び用法・用量を追加する ENCO 及び BINI の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.1.1.1 *in vivo* (ENCO : CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)

BRAF V600E 変異を有するヒト結腸・直腸癌由来 COLO 205 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、ENCO の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 8 日目から ENCO 5、25 又は 150 mg/kg が BID で、また ENCO 10、50 又は 300 mg/kg が QD でそれぞれ 28 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、投与開始後 28 日目において、対照 (溶媒¹⁾) 群と比較して、すべての ENCO 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも $p < 0.01$ 、Dunn 検定)。

BRAF V600E 変異を有するヒト結腸・直腸癌由来 LS411N 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、ENCO の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 7 日目から ENCO 5、25 又は 150 mg/kg が BID で、また ENCO 10、50 又は 300 mg/kg が QD でそれぞれ 28 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、投与開始後 28 日目において、対照 (溶媒¹⁾) 群と比較して、ENCO 5、25 及び 150 mg/kg BID 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも $p < 0.05$ 、Dunnnett 多重比較検定)。

3.2 BINI

3.2.1 効力を裏付ける試験

3.2.1.1 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.2.1.1.1 *in vivo* (BINI : CTD 4.2.1.1-1)

COLO 205 細胞株を皮下移植したヌードマウス (7 例/群) を用いて、BINI の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 5 日目から BINI 3、10 又は 30 mg/kg が QD で 19 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、BINI 3、10 及び 30 mg/kg 群の投与開始後 19 日目における TGI²⁾ は、それぞれ 33、59 及び 85%であった。

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* (ENCO : CTD 4.2.1.1-5、BINI : CTD 4.2.1.1-2)

10 種類のヒト結腸・直腸癌由来細胞株に対する ENCO/BINI 投与の増殖抑制作用が、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 値等は表 1 のとおりであり、いずれの細胞株においても ENCO と BINI との併用効果³⁾ が認められた。

¹⁾ 0.5%ポリソルベート 80 含有 0.5w/v% CMC。

²⁾ 腫瘍増殖抑制率 (%) = {1 - (BINI 群の腫瘍体積/対照 (0.5%ポリソルベート 80 含有 0.5w/v% CMC) 群の腫瘍体積)} × 100。

³⁾ 以下のいずれかを満たす場合に併用効果ありと判定された (Nat Biotechnol 2009; 27: 659-66)。

- Synergy Score > 2.0 かつ Combination Index < 0.5
- Synergy Score > 2.0 かつ Combination Index > 0.5、又は 1.0 < Synergy Score < 2.0 かつ Combination Index < 0.5
- Synergy Score < 1.0 かつ Combination Index < 0.5、又は Synergy Score < 2.0 かつ Combination Index > 0.5

表1 ヒト結腸・直腸癌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)		Synergy Score	Combination Index
		ENCO	BINI		
OUMS23	V600E	>2,700	>2,700	0.17	—
SW1417		15.0	24.01	2.55	1.34
COLO 205		3.7	15.71	2.05	1.05
LS411N		3.6	19.42	2.01	0.89
HT-29		4.1	32.00	3.32	1.43
KM12	なし	>2,700	231.6	0.19	1.30
CW2		>2,700	>2,700	0.14	—
NCIH716		>2,700	>2,700	0.93	—
C2BBE1		>2,700	>2,700	0.50	0.63
SNUC1		>2,700	10.2	0.35	2.23

n=1、—：算出せず

3.3.1.1.2 *in vivo* (ENCO : CTD 4.2.1.1-7、4.2.1.1-8、4.2.1.1-9、BINI : CTD 4.2.1.1-3、4.2.1.1-4、4.2.1.1-5)

BRAF V600E 変異を有するヒト結腸・直腸癌由来 HT-29 細胞株を皮下移植したヌードマウス (8 又は 9 例/群) を用いて、ENCO/BINI/Cmab 投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 22 日目から 21 日間 ENCO 20 mg/kg が QD で、BINI 3.5 mg/kg が BID でそれぞれ経口投与され、Cmab 20 mg/kg が週 2 回腹腔内投与されたときの腫瘍体積が算出された。その結果、投与開始後 21 日目において、対照 (溶媒⁴⁾) 群及び Cmab 群と比較して、ENCO/Cmab 群、BINI/Cmab 群及び ENCO/BINI/Cmab 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。また、ENCO 群と比較して、ENCO/BINI/Cmab 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

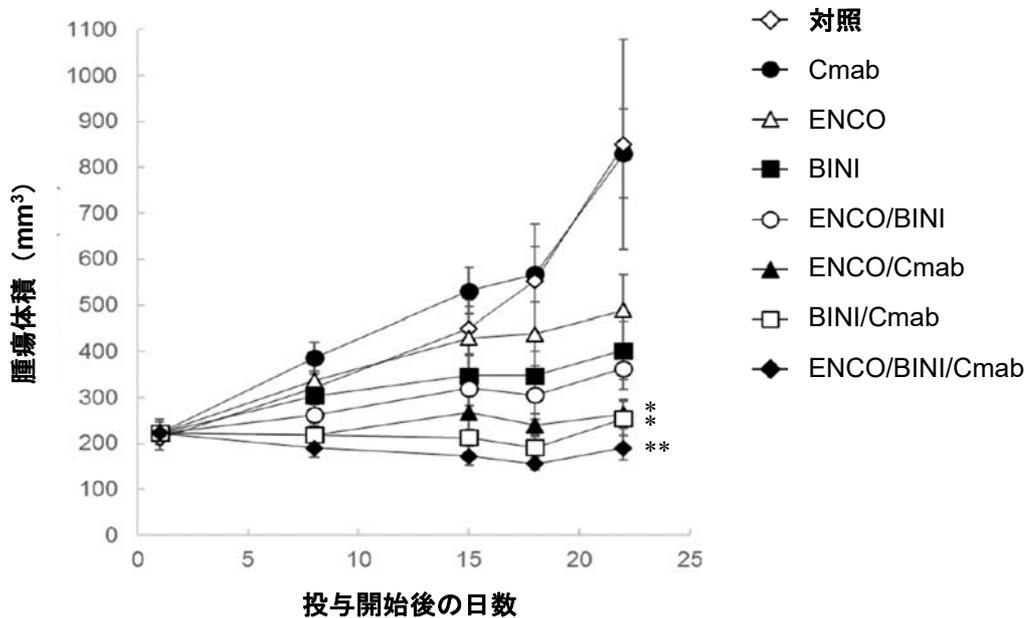


図1 HT-29 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける ENCO/BINI/Cmab 投与の腫瘍増殖抑制作用

n=8 又は 9、平均値±標準誤差、*：対照群及び Cmab 群に対して p<0.05、**：対照群、Cmab 群及び ENCO 群に対して p<0.05

BRAF V600E 変異を有するヒト結腸・直腸癌患者由来 CRC563 又は CRC769 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/Cmab 投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体

⁴⁾ 0.5%ポリソルベート 80 含有 1w/v% CMC。

積が $200 \pm 40 \text{ mm}^3$ に達した時点から 21 日間 ENCO 20 mg/kg が QD で、BINI 3.5 mg/kg が BID でそれぞれ経口投与され、Cmab 20 mg/kg が週 2 回腹腔内投与されたときの腫瘍体積が算出された。その結果、①ENCO、②BINI、③Cmab、④ENCO/BINI、⑤ENCO/Cmab、⑥BINI/Cmab 及び⑦ENCO/BINI/Cmab 群の投与開始後 21 日目における TGI⁵⁾ は、CRC563 腫瘍組織片を用いた検討でそれぞれ①45、②68、③0、④58、⑤43、⑥59 及び⑦75%、並びに CRC769 腫瘍組織片を用いた検討でそれぞれ①56、②43、③0、④76、⑤56、⑥48 及び⑦80%であった。

3.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 の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 BRAF 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌に対する ENCO 及び BINI の有効性について

申請者は、*BRAF* 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌に対する ENCO 及び BINI の有効性について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、*BRAF* 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌において Cmab と ENCO 及び BINI を併用投与した際の有効性は期待できると考える。

- *BRAF* 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌において、EGFR 阻害剤又は *BRAF* 阻害剤の単独投与による腫瘍増殖抑制作用は限定的であるものの、EGFR 阻害剤と *BRAF* 阻害剤を併用することにより、MAPK 経路を介したシグナル伝達が持続的に抑制され、腫瘍増殖抑制作用が増強する旨が報告されていること (Nature 2012; 483: 100-3、Cancer Discov. 2012; 2: 227-35 等)。
- *BRAF* 阻害剤に耐性を獲得した結腸・直腸癌由来細胞株において、*KRAS* 遺伝子の増幅、*BRAF* 遺伝子の増幅等の MAPK 経路の再活性化が認められており (Cancer Discov 2015; 5: 358-67)、*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。
- 結腸・直腸癌で認められる *BRAF* 遺伝子変異のうち、*BRAF* V600E 変異の占める割合は 90%で、当該変異が大部分であることが報告されており (J Gastrointest Oncol 2015; 6: 660-7)、ENCO 及び BINI はいずれも当該変異を有するヒト結腸・直腸癌由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと (3.1.1 及び 3.2.1 参照)。また、ENCO、BINI 又は Cmab の単独投与と比較して、これらの薬剤を併用することにより腫瘍増殖抑制作用の増強が認められたこと (3.3.1 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

⁵⁾ 腫瘍増殖抑制率 (%) = $\{1 - (\text{各群の腫瘍体積} / \text{対照 (0.5\%ポリソルベート 80 含有 1w/v\% CMC) 群の腫瘍体積})\} \times 100$ 。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

癌患者における ENCO 及び BINI の PK が、ENCO/BINI/Cmab 投与時について検討された。

6.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1.1：BEACON CRC 試験＜2016年10月～実施中 [データカットオフ日：2019年2月11日]＞）

本試験は安全性導入パートと第Ⅲ相パートから構成され、安全性導入パートにおいて、一次治療又は二次治療後に増悪した BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 37 例（PK 解析対象は 37 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、Cmab との併用で、ENCO 300 mg を QD 及び BINI 45 mg を BID 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。

ENCO 及び BINI の PK パラメータは表 2 のとおりであった。本試験においても、ENCO による CYP3A の自己誘導に起因すると考えられる、反復投与による ENCO の曝露量の低下が認められた（「平成 30 年 11 月 19 日付け審査報告書 ビラフトビカプセル 50 mg」参照）。

表 2 ENCO 及び BINI の PK パラメータ

	測定日 (日)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)
ENCO	1	34	3,950±2,270	2.00 (0.883, 6.25)	13,100±7,170
	29	29	3,010±1,750	2.00 (0.950, 5.73)	7,650±3,980
BINI	1	35	731±369	1.98 (0.883, 5.67)	2,140±920
	29	26	624±366	1.04 (0.900, 4.00)	1,680±714

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

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 の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す国際共同第 I b/II 相試験 1 試験、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験及び海外第 I b/II 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第 I 相試験 1 試験及び海外第 I 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。なお、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 相試験（162-111 試験）及び海外第 I b/II 相試験（X2110 試験）の成績については、ENCO 及び BINI の初回承認時に評価済みであることから、記載は省略する（「平成 30 年 11 月 19 日付け審査報告書 ビラフトビカプセル 50 mg」、「平成 30 年 11 月 19 日付け審査報告書 メクトビ錠 15 mg」参照）。

表3 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	X2103	I b/ II	標準的な治療後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者	ENCO/Cmab 群 ＜第 I b 相パート＞ 26 ＜第 II 相パート＞ 50	＜第 I b 相パート＞ ENCO 100、200、400 又は 450 mg を QD で経口投与及び Cmab を QW で静脈内投与 ＜第 II 相パート＞ ENCO 200 mg を QD で経口投与及び Cmab を QW で静脈内投与	忍容性 安全性 有効性
	国際共同	BEACON CRC	III	一次治療又は二次治療後に増悪した <i>BRAF</i> V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者	＜安全性導入パート＞ 37 ＜第 III 相パート＞ ①224 ②220 ③221	＜安全性導入パート＞ ENCO 300 mg を QD で経口投与、 BINI 45 mg を BID で経口投与及び Cmab を QW で静脈内投与 ＜第 III 相パート＞ ①ENCO 300 mg を QD で経口投与、 BINI 45 mg を BID で経口投与及び Cmab を QW で静脈内投与 ②ENCO 300 mg を QD で経口投与及び Cmab を QW で静脈内投与 ③IRI 又は FOLFIRI との併用で Cmab を QW で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	X2110	I b/ II	<i>BRAF</i> V600 変異を有する進行固形癌*1 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 で経口投与及び BINI 45 mg を BID で経口投与 ＜第 II 相パート＞ ENCO 450 又は 600 mg を QD で経口投与及び BINI 45 mg を BID で経口投与	PK 忍容性 安全性 有効性
参考	国内	X1101	I	進行固形癌*2 患者	＜用量漸増パート＞ 14 ＜用量拡大パート＞ 7	＜用量漸増パート＞ 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 ＜用量拡大パート＞ BINI 45 mg を BID で経口投与	PK 忍容性 安全性
	国際共同	X2101	I	<i>BRAF</i> V600 変異を有する進行固形癌*1 患者	＜用量漸増パート＞ 54 ＜用量拡大パート＞ 53	＜用量漸増パート＞ 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 ＜用量拡大パート＞ 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
	海外	162-111	I	進行固形癌*3 患者	＜用量漸増パート＞ 19 ＜用量拡大パート＞ 74	＜用量漸増パート＞ 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 ＜用量拡大パート＞ BINI 45 又は 60 mg を BID で経口投与	PK 忍容性 安全性

*1：第 I b 相又は用量漸増パートでは根治切除不能な悪性黒色腫患者、用量拡大又は第 II 相パート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・再発の結腸・直腸癌患者が組み入れられた、*2：用量拡大パートでは *KRAS* 遺伝子変異、*NRAS* 遺伝子変異又は *BRAF* 遺伝子変異を有する進行固形癌患者（膵癌患者を除く）が組み入れられ、膵癌患者は当該変異の有無を問わず組み入れられた、*3：用量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結腸・直腸癌患者が組み入れられた。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験において用いられた ENCO 及び BINI 以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は表 4 のとおりであった。なお、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」の項に記載した。

表 4 各臨床試験において用いられた ENCO 及び BINI 以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
Cmab	初回は 400 mg/m ² を 120 分かけて、2 回目以降は 250 mg/m ² を 60 分かけて QW で静脈内投与
FOLFIRI	2 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に①IRI 180 mg/m ² を 90 分かけて静脈内投与、②LV 400 mg/m ² を 120 分かけて静脈内投与、③5-FU 400 mg/m ² を急速静脈内投与した後、5-FU 2,400 mg/m ² を 46~48 時間かけて静脈内投与
IRI	2 週間を 1 サイクルとして、IRI 180 mg/m ² を 90 分かけて静脈内投与

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1.1 : X2103 試験<2012 年 11 月~実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

標準的な治療後⁶⁾に増悪した *BRAF* 遺伝子変異⁷⁾を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者(目標症例数は、第 I b 相パート : 約 24 例、第 II 相パート : 100 例)を対象に、ENCO/Cmab 投与及び ENCO/Cmab/alpelisib (本邦未承認)投与の忍容性、安全性、有効性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 12 カ国、28 施設で実施された(以下、本審査報告書では、X2103 試験に関しては、ENCO/Cmab 群について記載する)。

ENCO/Cmab 群の用法・用量は、第 I b 相パートでは ENCO 100、200、400 又は 450 mg を QD で経口投与及び Cmab を QW で静脈内投与、第 II 相パートでは ENCO 200 mg を QD で経口投与及び Cmab を QW で静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験の ENCO/Cmab 群に登録された 76 例(第 I b 相パート : 26 例⁸⁾、第 II 相パート : 50 例)全例に治験薬が投与され、安全性及び有効性の解析対象とされた(うち、日本人患者は第 II 相パートの 6 例)。

第 I b 相パートにおいて、治験薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された。その結果、ENCO 200 mg コホートの 1/7 例(Grade 3 の関節痛)、400 mg コホートの 1/9 例(Grade 3 の嘔吐)及び 450 mg コホートの 1/8 例(Grade 3 の心電図 QT 延長)に DLT が認められた。MTD には到達せず、ベイズモデルによる推定、安全性等を考慮して、Cmab 併用下での ENCO の RP2D は 400 mg と決定されたが、ENCO/Cmab/alpelisib 投与時の ENCO の RP2D が 200 mg と決定されたこと等を踏まえ、第 II 相パートの ENCO/Cmab 群における ENCO の用量は 200 mg 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、第 I b 相パートで 5/26 例(19.2%)、第 II 相パートで 7/50 例(14.0%)に認められた(うち、日本人患者における死亡は認められなかった)。疾患進行による死亡(第 I b 相パート 4 例、第 II 相パート 6 例)を除く患者の死因は第 I b

⁶⁾ 1 つ以上の標準的な治療後に増悪した患者、又は IRI に不耐容の患者が組み入れられた。ただし、第 I b 相パートでは、治験責任医師により有効な標準的治療がないと判断された場合は組み入れ可能とされた。第 II 相パートでは、EGFR 阻害剤、RAF 阻害剤、PI3K 阻害剤及び MEK 阻害剤による治療歴のある患者は除外された。

⁷⁾ *BRAF* V600 変異以外の *BRAF* 遺伝子変異を有する患者については、治験依頼者との協議により、第 I b 相パートに組み入れ可能とされた。

⁸⁾ ベイズ流ロジスティック回帰モデルを用いて、各用量コホートに 3~6 例を登録し用量漸増を行い、RP2D と推定された用量コホートでは 6 例以上を登録することとされ、結果として ENCO 100、200、400 及び 450 mg コホートにそれぞれ 2、7、9 及び 8 例が組み入れられた。

相パート及び第Ⅱ相パートの心停止各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

7.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1.1：BEACON CRC 試験＜2016 年 10 月～実施中 [データカットオフ日：2019 年 2 月 11 日] >）

一次治療又は二次治療後⁹⁾に増悪した BRAF V600E 変異¹⁰⁾を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者（目標症例数は、安全性導入パート：31～36 例¹¹⁾、第Ⅲ相パート：615 例）を対象に、ENCO/BINI/Cmab 投与の忍容性、安全性等を検討することを目的とした安全性導入パート（非盲検非対照試験）、並びに ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与と IC の有効性及び安全性を比較することを目的とした第Ⅲ相パート（非盲検無作為化比較試験）から構成される試験が、本邦を含む 28 カ国、221 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ以下のとおりとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

- ENCO/BINI/Cmab 群：ENCO 300 mg を QD で経口投与、BINI 45 mg を BID で経口投与及び Cmab を QW で静脈内投与。
- ENCO/Cmab 群：ENCO 300 mg を QD で経口投与及び Cmab を QW で静脈内投与。
- IC 群：IRI 又は FOLFIRI との併用で Cmab を QW で静脈内投与。

本試験の安全性導入パートに登録された 37 例（海外安全性導入パート：30 例、国内安全性導入パート：7 例）全例が ENCO/BINI/Cmab 投与を受け、ENCO/BINI/Cmab 投与の忍容性、安全性等を確認した上で、第Ⅲ相パートの組入れを開始することとされた。

安全性導入パートにおいて、治験薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された。その結果、海外安全性導入パートの 5/30 例¹²⁾（Grade 2 の網膜剥離 2 例、Grade 3 の過敏症¹³⁾、Grade 2 の過敏症¹³⁾ 及び Grade 2 の駆出率減少各 1 例）、国内安全性導入パートの 1/6 例（Grade 3 の血中クレアチニン増加）に DLT が認められたものの、ENCO/BINI/Cmab 投与は忍容可能と判断された。

第Ⅲ相パートに登録され、無作為化された 665 例（ENCO/BINI/Cmab 群 224 例、ENCO/Cmab 群 220 例、IC 群 221 例）全例が FAS（うち、日本人患者は ENCO/BINI/Cmab 群 3 例、ENCO/Cmab 群 6 例、IC 群 11 例）、FAS のうち、最初に登録された 331 例（ENCO/BINI/Cmab 群 111 例、ENCO/Cmab 群 113 例、IC 群 107 例）が RES とされ（うち、日本人患者はいずれの投与群においても 0 例）、FAS 及び RES が有効性の解析対象とされた。奏効率については RES、その他の有効性に関する評価項目（OS 等）については FAS が主要な解析対象とされた。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 34 例

⁹⁾ BRAF 阻害剤、MEK 阻害剤、EGFR 阻害剤（Cmab 及び Pmab を含む）による治療歴を有する患者は除外された。また、二次治療を受けた患者については、L-OHP の治療歴を有する、又は L-OHP の投与を拒否した患者が組入れ対象とされ、組入れは 215 例（全体の 35%）に限定することとされた。

¹⁰⁾ 治験実施医療機関又は中央検査機関の検査により、BRAF 遺伝子変異を有することが確認された患者が組み入れられた。ただし、治験実施医療機関の検査結果に基づき組み入れられた患者のうち、中央検査機関の検査により BRAF V600E 変異が確定しなかった患者が 37 例以上認められたことから、事前の規定に従い、以降は中央検査機関の判定結果に基づき患者を組み入れることとされた。なお、中央検査機関の検査により BRAF V600E 変異が確定しなかった 39 例のうち、29 例のベースライン時の血漿検体が提出され、25/29 例で血漿検体における BRAF V600E 変異が検出された。

¹¹⁾ 海外（目標症例数：25～30 例）及び国内（目標症例数：6 例）で実施された。

¹²⁾ 最初の 9 例において DLT の発現が 3 例未満であり、IDMC により忍容可能と判断された場合に、安全性導入パートを拡大し、16～21 例を追加する計画とされた。最初の 9 例において 1/9 例（Grade 2 の過敏症）に DLT が認められ、IDMC により忍容可能と判断されたことから、21 例が追加された。

¹³⁾ Cmab の静脈内投与後に発現した。

(ENCO/BINI/Cmab 群 2 例、 ENCO/Cmab 群 4 例、 IC 群 28 例) を除く 631 例 (ENCO/BINI/Cmab 群 222 例、 ENCO/Cmab 群 216 例、 IC 群 193 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は ENCO/BINI/Cmab 群 3 例、 ENCO/Cmab 群 6 例、 IC 群 11 例)。

本試験の第Ⅲ相パートにおける主要評価項目は、試験開始時には OS とされ、無益性の評価を目的とした ENCO/BINI/Cmab 群と IC 群を比較する 1 回の中間解析が予定されていた。その後、海外安全性導入パートにおける ENCO/BINI/Cmab 投与の探索的な有効性評価により、副次評価項目とされていた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率について、報告されている既存治療の奏効率と比較して高い傾向が認められたこと (J Clin Oncol 2019; 37: 1460-9) 等から、主要評価項目が奏効率及び OS に変更された。加えて、以下の時点で、奏効率の主要解析、OS の無益性及び優越性の評価を目的とした 1 回の中間解析並びに最終解析 (いずれの解析も ENCO/BINI/Cmab 群と IC 群の比較) を実施することとされた (治験実施計画書第 ■■■ 版 (20■■年 ■月 ■日付け))。

- 奏効率の主要解析及び OS の中間解析は、下記のすべてを満たす時点で実施することとされた。
 - 330 例目の患者 (各群 110 例) が無作為化されてから 9 カ月後。
 - ENCO/BINI/Cmab 群及び IC 群において 188 件以上の OS イベントが発生した時点。
 - ENCO/Cmab 群及び IC 群において 169 件以上の OS イベントが発生した時点。
- OS の最終解析は、下記の両方を満たす時点で実施することとされた。
 - ENCO/BINI/Cmab 群及び IC 群において 268 件以上の OS イベントが発生した時点。
 - ENCO/Cmab 群及び IC 群において 338 件以上の OS イベントが発生した時点。

また、本試験の主要評価項目及び副次評価項目に対する検定手順及び有意水準の割当てについては、IC 群に対する ENCO/BINI/Cmab 群の優越性を検証することを目的とした①RES における奏効率、続いて②FAS における OS の仮説検定を実施後、階層的に以下の③～⑥に関する副次解析を実施する計画とされ、試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025 に制御されるよう調整された (図 2)。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan & DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

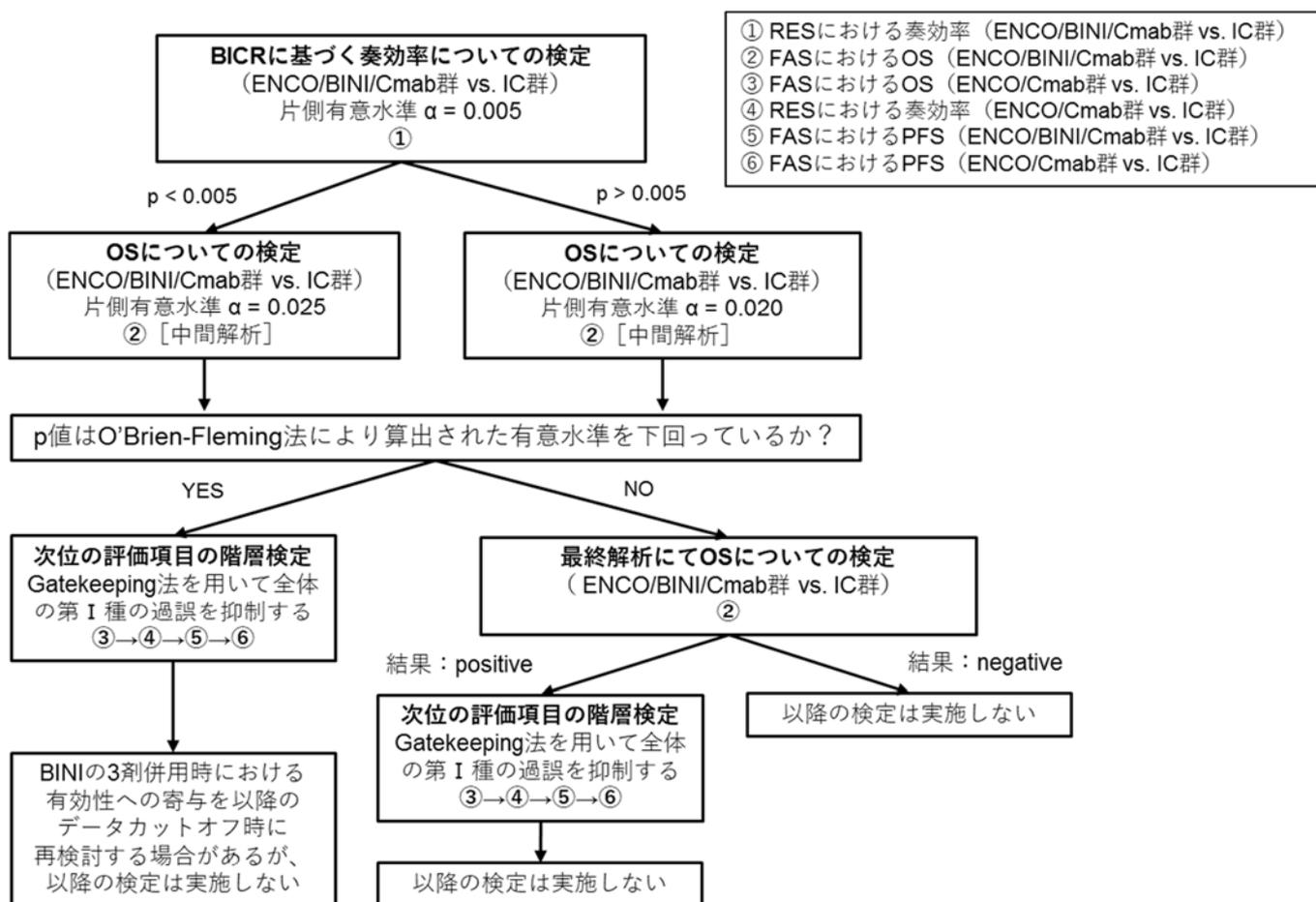


図2 BEACON CRC 試験における検定手順及び有意水準（片側）の割当て

有効性について、主要評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率の主要解析（2019年2月11日データカットオフ）の結果は表5のとおりであり、IC群に対する ENCO/BINI/Cmab 群の優越性が検証された。また、IC群に対する ENCO/Cmab 群の奏効率についても、統計学的な有意差が認められた。

表5 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、第Ⅲ相パート、RES、BICR 判定、2019年2月11日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	ENCO/BINI/Cmab 群 111 例	ENCO/Cmab 群 113 例	IC 群 107 例
CR	4 (3.6)	6 (5.3)	0
PR	25 (22.5)	17 (15.0)	2 (1.9)
SD	41 (36.9)	57 (50.4)	26 (24.3)
PD	11 (9.9)	8 (7.1)	36 (33.6)
Non-CR/Non-PD	6 (5.4)	4 (3.5)	5 (4.7)
NE	24 (21.6)	21 (18.6)	38 (35.5)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*1] (%))	29 (26.1 [18.2, 35.3])	23 (20.4 [13.4, 29.0])	2 (1.9 [0.2, 6.6])
p 値 (片側)*2	<0.0001*3	<0.0001*4	

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : ECOG PS (0, 1)、IRI による治療歴 (あり、なし) 及び Cmab の供給源 (米国、欧州) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (IC 群との比較)、*3 : 有意水準 (片側) 0.005、*4 : 有意水準 (片側) 0.025

もう一つの主要評価項目とされた OS の中間解析（2019 年 2 月 11 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 6 及び図 3 のとおりであり、IC 群に対する ENCO/BINI/Cmab 群の優越性が検証された。また、IC 群に対する ENCO/Cmab 群の OS についても、統計学的に有意な延長が認められた（表 6 及び図 4）。

表 6 OS の中間解析結果（第Ⅲ相パート、FAS、2019 年 2 月 11 日データカットオフ）

	ENCO/BINI/Cmab 群	ENCO/Cmab 群	IC 群
例数	224	220	221
イベント数 (%)	90 (40.2)	93 (42.3)	114 (51.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.0 [8.0, 11.4]	8.4 [7.5, 11.0]	5.4 [4.8, 6.6]
ハザード比 [95%CI] *1	0.52 [0.39, 0.70]	0.60 [0.45, 0.79]	
p 値 (片側) *2	<0.0001*3	0.0002*4	

*1 : ECOG PS (0, 1)、IRI による治療歴 (あり、なし) 及び Cmab の供給源 (米国、欧州) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル (IC 群との比較)、*2 : ECOG PS (0, 1)、IRI による治療歴 (あり、なし) 及び Cmab の供給源 (米国、欧州) を層別因子とした層別 log-rank 検定 (IC 群との比較)、*3 : 有意水準 (片側) 0.0102、*4 : 有意水準 (片側) 0.0042

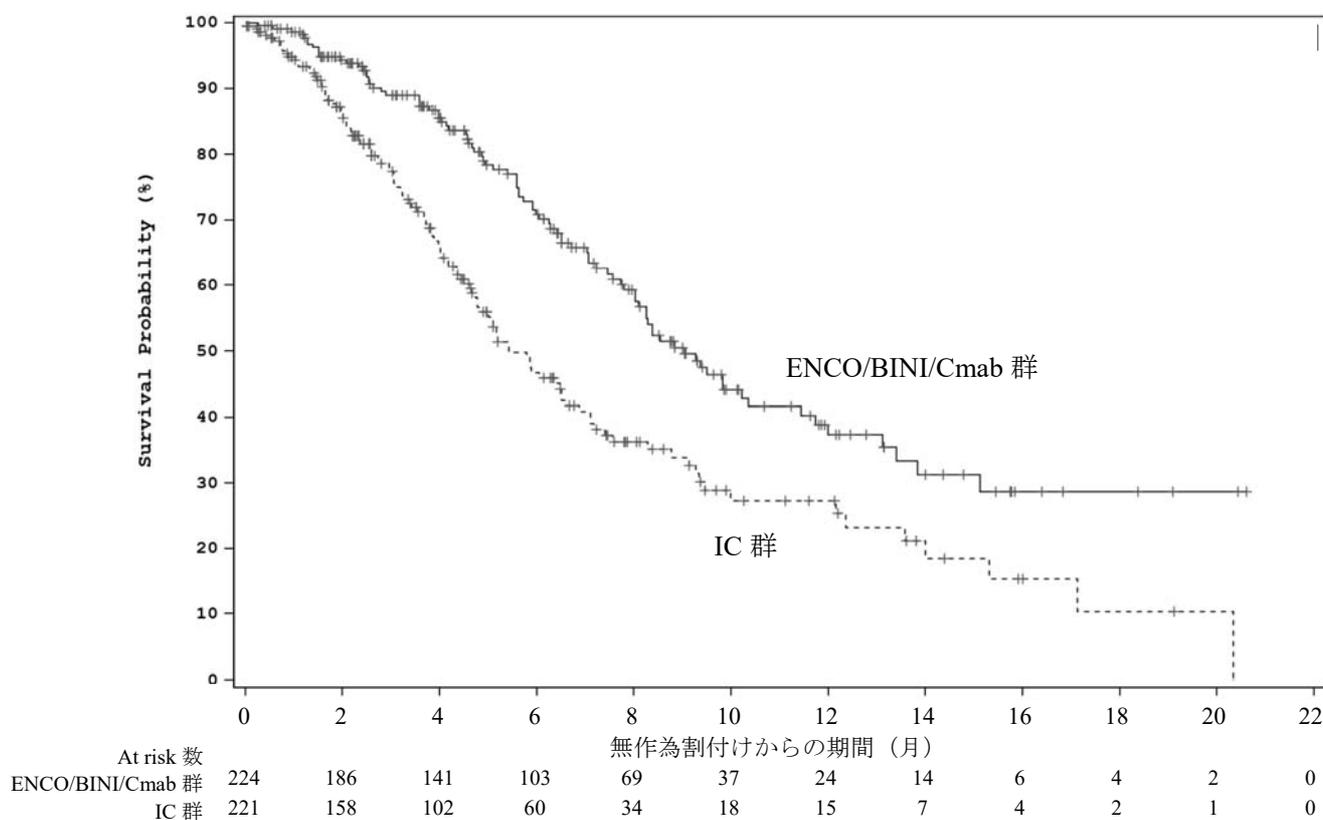


図3 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（第Ⅲ相パート、FAS、2019年2月11日データカットオフ）

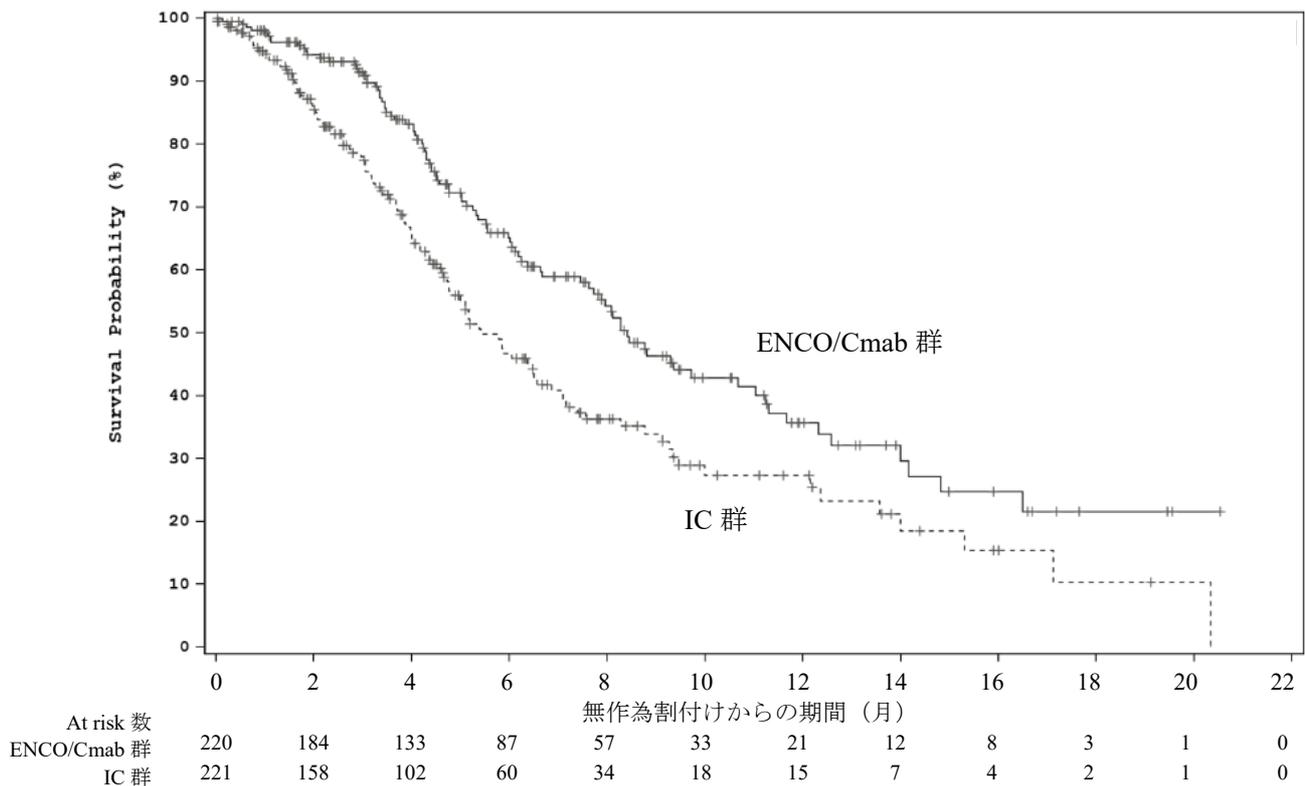


図4 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線(第Ⅲ相パート、FAS、2019年2月11日データカットオフ)

安全性について、安全性導入パートにおける治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、5/37例(13.5%)に認められ、死因はいずれも疾患進行であり、治験薬との因果関係は否定された(うち、日本人患者における死亡は認められなかった)。第Ⅲ相パートにおける治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、ENCO/BINI/Cmab群23/222例(10.4%)、ENCO/Cmab群32/216例(14.8%)、IC群26/193例(13.5%)に認められた(うち、日本人患者における死亡は認められなかった)。疾患進行による死亡(ENCO/BINI/Cmab群14例、ENCO/Cmab群26例、IC群18例)を除く患者の死因は、ENCO/BINI/Cmab群で肝不全及び死亡各2例、イレウス、消化管穿孔、大腸穿孔、心停止及び腸閉塞各1例、ENCO/Cmab群で誤嚥2例、敗血症、大腸穿孔、心肺停止及び胃腸出血各1例、IC群で垂イレウス、呼吸窮迫、脳虚血、アナフィラキシー反応、腹膜炎、気道感染、心肺停止及び呼吸不全各1例であった。このうち、ENCO/BINI/Cmab群の大腸穿孔1例、IC群のアナフィラキシー反応及び呼吸不全各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/Cmab投与及びENCO/Cmab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、一次治療又は二次治療後に増悪したBRAF V600E変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(BEACON CRC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）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、BEACON CRC 試験等に基づき体系的に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、一次治療又は二次治療後に増悪した BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 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、BEACON CRC 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

BEACON CRC 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（結腸癌）（v.2.2016）等の国内外の診療ガイドラインにおいて、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する二次治療としては、L-OHP 又は IRI のいずれかのうち、一次治療で使用されていない抗悪性腫瘍剤と、抗 VEGF 抗体医薬品¹⁴⁾（BV、RAM 又は AFL）又は抗 EGFR 抗体医薬品¹⁵⁾（Cmab 又は Pmab）のいずれかの分子標的治療薬を含む併用療法等が推奨されていた。L-OHP を含む一次治療後に増悪した場合は、IRI/Cmab 投与、FOLFIRI/Cmab 投与、FOLFIRI と抗 VEGF 抗体医薬品との併用投与等が行われていた。また、三次治療以降の患者では、IRI/Cmab 投与、レゴラフェニブ又は FTD/TPI の投与等が行われていた。

なお、BEACON CRC 試験の対象である、一次治療又は二次治療後に増悪し、かつ抗 EGFR 抗体医薬品による治療歴のない BRAF V600E 変異を有する患者については、結腸・直腸癌において BRAF 遺伝子変異と RAS 遺伝子変異は相互排他的であること（大腸がん患者における遺伝子関連検査のガイダンス第 3 版（日本臨床腫瘍学会編）等）から、RAS 遺伝子野生型の患者に対する治療体系に従い、抗 EGFR 抗体医薬品を含む治療を優先的に行うこととされており、IRI による治療歴の有無にかかわらず、IRI/Cmab 投与等が二次治療又は三次治療として選択されていた。

以上より、当該試験の対象患者に対しては、IRI/Cmab 投与又は FOLFIRI/Cmab 投与が標準的に使用されると考えられたことから、BEACON CRC 試験における対照群では、治験担当医師が IRI/Cmab 投与又は FOLFIRI/Cmab 投与のいずれかを選択することとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、BEACON CRC 試験における主要評価項目の適切性について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、BEACON CRC 試験における主要評価項目として OS 及び奏効率を設定したことは、適切であったと考える。

- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌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。
- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者において、奏効が得られることにより、腫瘍縮小に伴う臨床症状の改善、ADL 及び QOL の向上等が期待できることが報告されており（J Clin Oncol

¹⁴⁾ RAM 及び AFL は、二次治療において FOLFIRI との併用で推奨されていた。

¹⁵⁾ RAS 遺伝子野生型の患者のみが適応とされていた。

2008; 26: 2311-9 等)、臨床的に意義があると考えること。

また、申請者は、BEACON CRC 試験における有効性の評価結果について、以下のように説明している。

主要評価項目とされた奏効率及び OS について、IC 群に対する ENCO/BINI/Cmab 群の優越性が検証された (7.1.1.2 参照)。また、治験実施計画書に規定された検定手順に従って副次解析が実施され、IC 群と比較して ENCO/Cmab 群においても統計学的に有意に高い奏効率及び統計学的に有意な OS の延長が認められた (7.1.1.2 参照)。

なお、IC 群で選択された各治療 (①IRI/Cmab 及び②FOLFIRI/Cmab) の OS の中央値 [95%CI] (カ月) はそれぞれ①4.8 [3.9, 7.1] 及び②5.9 [5.1, 7.2]、①及び②に対する ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の OS のハザード比¹⁶⁾ [95%CI] は、①0.45 [0.31, 0.64] 及び 0.51 [0.35, 0.74]、②0.54 [0.38, 0.76] 及び 0.62 [0.44, 0.87] であり、IC 群で選択された治療間で、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の有効性評価に影響を及ぼす差異は認められなかった。

また、前治療歴数別及び IRI による治療歴の有無別の OS の結果は表 7 のとおりであり、いずれの部分集団においても、全体集団における結果との間に明確な差異は認められなかった。

表 7 前治療歴数及び IRI による治療歴別の OS の結果
(第Ⅲ相パート、FAS、2019年2月11日データカットオフ)

		中央値 [95%CI] (カ月)			ハザード比 [95%CI] *	
		ENCO/BINI/ Cmab 群	ENCO/Cmab 群	IC 群	ENCO/BINI/ Cmab 群	ENCO/Cmab 群
前治療 歴数	1	9.0 [8.0, 12.0]	9.4 [8.1, 11.7]	5.9 [5.0, 7.6]	0.54 [0.38, 0.77]	0.55 [0.38, 0.78]
	2 以上	9.3 [6.5, 13.8]	6.1 [4.4, 8.1]	4.7 [3.7, 6.9]	0.53 [0.34, 0.82]	0.71 [0.46, 1.11]
IRI によ る治療 歴	なし	9.0 [8.0, 15.1]	11.0 [8.1, 14.0]	5.9 [5.0, 7.6]	0.53 [0.35, 0.79]	0.50 [0.33, 0.74]
	あり	9.3 [6.5, 11.4]	6.0 [4.8, 8.4]	5.1 [4.0, 6.9]	0.55 [0.37, 0.80]	0.75 [0.52, 1.10]

*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル (IC 群との比較)

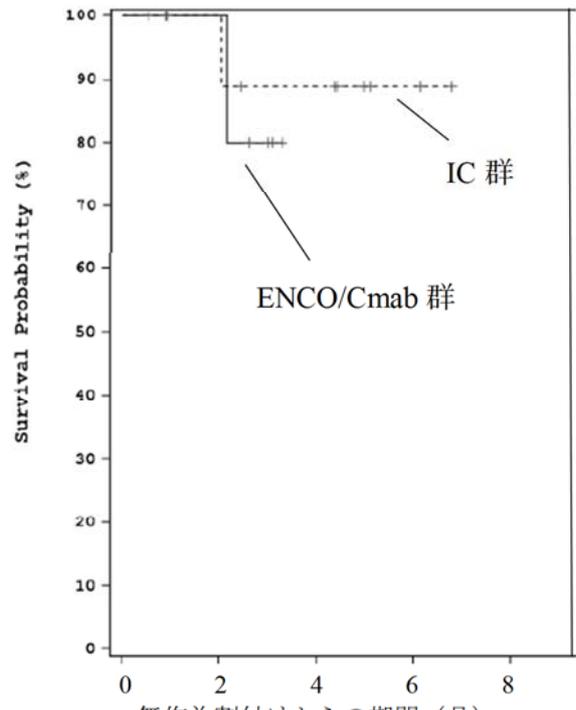
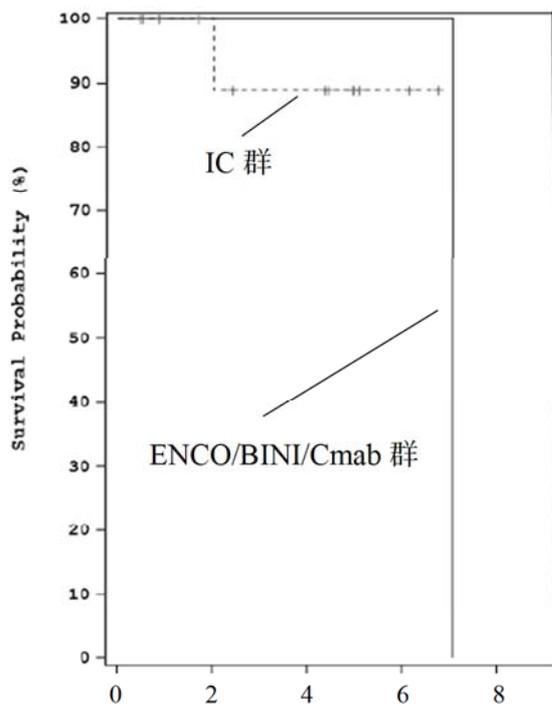
BEACON CRC 試験の第Ⅲ相パートの日本人集団における OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 5 のとおりであった。日本人集団では、いずれの投与群においても BICR 判定による奏効例は認められなかった。

¹⁶⁾ ECOG PS (0, 1)、IRI による治療歴 (あり、なし) 及び Cmab の供給源 (米国、欧州) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル。

表 8 日本人集団における OS の解析結果 (第Ⅲ相パート、FAS、2019 年 2 月 11 日データカットオフ)

	ENCO/BINI/Cmab 群	ENCO/Cmab 群	IC 群
例数	3	6	11
イベント数 (%)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (9.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.1 [-, -]	- [-, -]	- [2.04, -]
ハザード比 [95%CI] *1	- [-, -]	1.58 [0.09, 27.19]	
p 値 (片側) *2	-	0.6248	

- : 推定不能、*1 : ECOG PS (0, 1)、IRI による治療歴 (あり、なし) 及び Cmab の供給源 (米国、欧州) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル (IC 群との比較)、*2 : ECOG PS (0, 1)、IRI による治療歴 (あり、なし) 及び Cmab の供給源 (米国、欧州) を層別因子とした層別 log-rank 検定 (IC 群との比較)



At risk 数	無作為割付けからの期間 (月)				
	0	2	4	6	8
ENCO/BINI/Cmab 群	3	1	1	1	0
IC 群	11	9	7	2	0

At risk 数	無作為割付けからの期間 (月)				
	0	2	4	6	8
ENCO/Cmab 群	6	5	0	0	0
IC 群	11	9	7	2	0

図 5 日本人集団における OS の Kaplan-Meier 曲線 (第Ⅲ相パート、FAS、2019 年 2 月 11 日データカットオフ)

さらに、海外規制当局との相談を踏まえ、事前に規定された解析ではなかったものの、第Ⅲ相パートの FAS の全患者が 6 カ月以上の観察期間を経過した時点における追加解析 (2019 年 8 月 15 日データカットオフ) が実施された。OS の追加解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 9 並びに図 6 のとおりであり、中間解析結果 (7.1.1.2 表 6 並びに図 3 及び 4) と明確な差異は認められなかった。

表9 OSの追加解析結果（第Ⅲ相パート、FAS、2019年8月15日データカットオフ）

	ENCO/BINI/Cmab 群	ENCO/Cmab 群	IC 群
例数	224	220	221
イベント数 (%)	137 (61.2)	128 (58.2)	157 (71.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.3 [8.3, 10.8]	9.3 [8.1, 11.3]	5.9 [5.1, 7.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.60 [0.47, 0.75]	0.61 [0.48, 0.77]	—
p 値 (片側) *2	<0.0001	<0.0001	

*1: ECOG PS (0, 1)、IRIによる治療歴（あり、なし）及びCmabの供給源（米国、欧州）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル（IC群との比較）、*2: ECOG PS (0, 1)、IRIによる治療歴（あり、なし）及びCmabの供給源（米国、欧州）を層別因子とした層別log-rank検定（IC群との比較）

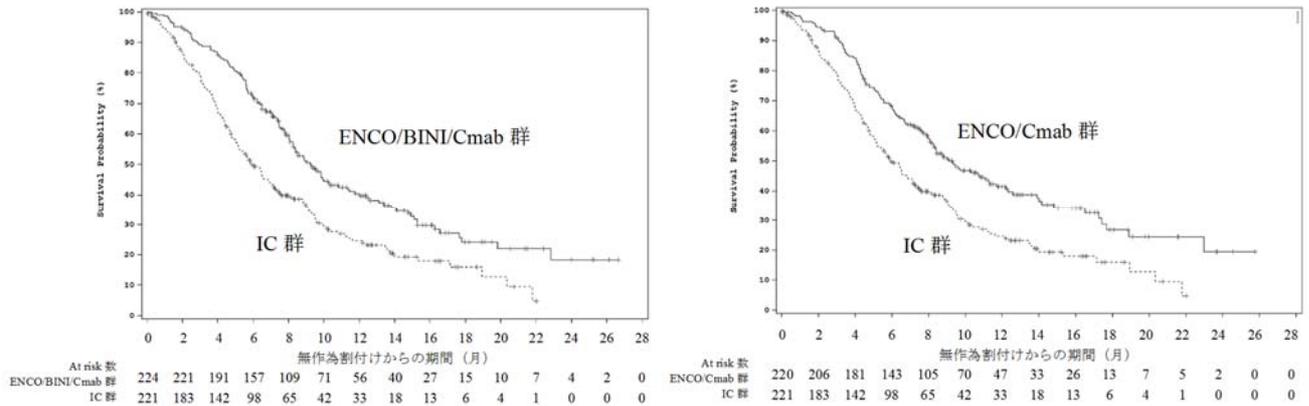


図6 OSの追加解析時のKaplan-Meier曲線（第Ⅲ相パート、FAS、2019年8月15日データカットオフ）

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、BEACON CRC 試験の対象患者に対して、①ENCO/BINI/Cmab 投与及び②ENCO/Cmab 投与の有効性は示されたと判断した。

- 上記①について、BEACON CRC 試験において、主要評価項目の一つとされた OS に関する主要解析の結果、IC 群に対する ENCO/BINI/Cmab 群の優越性が検証されたこと。
- 上記②について、BEACON CRC 試験において、事前に規定された検定手順に従い実施された副次解析の結果、IC 群に対する ENCO/Cmab 群の統計学的に有意な OS の延長が認められたこと。

また、BEACON CRC 試験に組み入れられた日本人患者数は極めて限られており、BEACON CRC 試験における全体集団の結果との比較を基に日本人患者における ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の有効性を評価することには限界があるものの、BEACON CRC 試験の全体集団において、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の有効性が示されたこと（7.1.1.2 参照）に加えて、下記の点等も考慮すると、日本人患者においても ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の有効性は期待できると判断した。

- 安全性導入パートにおいて ENCO/BINI/Cmab 投与を受けた日本人患者のうち、3/7 例に BICR 判定による奏効が認められたこと。また、安全性導入パートにおける奏効率について、日本人集団と外国人集団との間で明確な差異は認められなかったこと（日本人集団 42.9% (3/7 例)、外国人集団 41.4% (12/29 例)）。
- 追加解析（2019年8月15日データカットオフ）において、第Ⅲ相パートの ENCO/Cmab 群に組み入れられた日本人患者のうち、1/6 例（16.7%）に BICR 判定による奏効が認められたこと。
- BRAF 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌に対する ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与によ

る治療効果に影響を及ぼす内因性・外因性民族的要因は特定されていないこと。

- ENCO 及び BINI の PK に、明確な国内外差は認められていないこと（「平成 30 年 11 月 19 日付け 審査報告書 ビラフトビカプセル 50 mg」、「平成 30 年 11 月 19 日付け 審査報告書 メクトビ錠 15 mg」参照）。
- 一次治療又は二次治療後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の診断及び治療体系に、明確な国内外差は認められていないこと。

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、一次治療又は二次治療後に増悪した BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する ENCO/BINI/Cmab 投与時及び ENCO/Cmab 投与時に特に注意を要する有害事象は、ENCO 及び BINI の既承認の効能・効果に対する承認時に特に注意が必要と判断された事象（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）（「平成 30 年 11 月 19 日付け 審査報告書 ビラフトビカプセル 50 mg」、「平成 30 年 11 月 19 日付け 審査報告書 メクトビ錠 15 mg」参照）であり、ENCO/BINI/Cmab 投与又は ENCO/Cmab 投与にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると考える。

また、機構は、ENCO/BINI/Cmab 投与又は ENCO/Cmab 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、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、BINI 及び Cmab 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、結腸・直腸癌患者においても ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与はいずれも忍容可能と判断した。

7.R.3.1 ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の安全性プロファイルについて

申請者は、BEACON CRC 試験の第Ⅲ相パートにおいて認められた ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の安全性情報を基に、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している（以下、本項では、BEACON CRC 試験については第Ⅲ相パートについてのみ記載する）。

BEACON CRC 試験における安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要 (BEACON CRC 試験の第Ⅲ相パート)

	例数 (%)		
	ENCO/BINI/Cmab 群 222 例	ENCO/Cmab 群 216 例	IC 群 193 例
全有害事象	217 (97.7)	212 (98.1)	188 (97.4)
Grade 3 以上の有害事象	128 (57.7)	108 (50.0)	117 (60.6)
死亡に至った有害事象	9 (4.1)	7 (3.2)	8 (4.1)
重篤な有害事象	93 (41.9)	71 (32.9)	71 (36.8)
投与中止に至った有害事象*	33 (14.9)	25 (11.6)	33 (17.1)
ENCO	21 (9.5)	21 (9.7)	—
BINI	24 (10.8)	—	—
Cmab	25 (11.3)	19 (8.8)	26 (13.5)
休薬に至った有害事象*	146 (65.8)	98 (45.4)	103 (53.4)
ENCO	119 (53.6)	72 (33.3)	—
BINI	127 (57.2)	—	—
Cmab	96 (43.2)	66 (30.6)	79 (40.9)
減量に至った有害事象*	68 (30.6)	22 (10.2)	58 (30.1)
ENCO	39 (17.6)	19 (8.8)	—
BINI	60 (27.0)	—	—
Cmab	13 (5.9)	5 (2.3)	11 (5.7)

*: いずれかの治験薬が投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

① ENCO/BINI/Cmab 群と IC 群の比較:

BEACON CRC 試験において、IC 群と比較して ENCO/BINI/Cmab 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (ENCO/BINI/Cmab 群: 137 例 (61.7%)、IC 群: 93 例 (48.2%)、以下、同順)、貧血 (80 例 (36.0%)、37 例 (19.2%))、皮膚乾燥 (46 例 (20.7%)、13 例 (6.7%)) 及び霧視 (25 例 (11.3%)、1 例 (0.5%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (37 例 (16.7%)、12 例 (6.2%))、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、急性腎障害 (7 例 (3.2%)、1 例 (0.5%)) 及び悪心 (7 例 (3.2%)、1 例 (0.5%))、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢 (41 例 (18.5%)、18 例 (9.3%))、嘔吐 (19 例 (8.6%)、6 例 (3.1%))、嘔気 (16 例 (7.2%)、3 例 (1.6%))、貧血 (12 例 (5.4%)、2 例 (1.6%))、発熱 (10 例 (4.5%)、4 例 (2.1%))、血中クレアチニン増加 (9 例 (4.1%)、1 例 (0.5%))、血中 CK 増加 (8 例 (3.6%)、0 例)、膿疱性皮疹 (6 例 (2.7%)、1 例 (0.5%))、尿路感染症 (6 例 (2.7%)、0 例) 及び霧視 (6 例 (2.7%)、0 例) であった。IC 群と比較して ENCO/BINI/Cmab 群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象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。

② ENCO/Cmab 群と IC 群の比較:

IC 群と比較して ENCO/Cmab 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、頭痛 (ENCO/Cmab 群: 42 例 (19.4%)、IC 群: 5 例 (2.6%)、以下、同順)、関節痛 (41 例 (19.0%)、1 例 (0.5%))、メラノサイト性母斑 (31 例 (14.4%)、0 例)、筋肉痛 (29 例 (13.4%)、4 例 (2.1%)) 及び筋骨格痛 (27 例 (12.5%)、3 例 (1.6%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、嘔気 (8 例 (3.7%)、3 例 (1.6%)) であった。IC 群と比較して ENCO/Cmab 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象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。

③ ENCO/BINI/Cmab 群と ENCO/Cmab 群の比較：

ENCO/Cmab 群と比較して ENCO/BINI/Cmab 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (ENCO/BINI/Cmab 群：137 例 (61.7%)、ENCO/Cmab 群：72 例 (33.3%)、以下、同順)、ざ瘡様皮膚炎 (108 例 (48.6%)、63 例 (29.2%))、悪心 (100 例 (45.0%)、74 例 (34.3%))、嘔吐 (85 例 (38.3%)、46 例 (21.3%)) 及び貧血 (80 例 (36.0%)、35 例 (16.2%))、であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (37 例 (16.7%)、10 例 (4.6%)) 及び下痢 (22 例 (9.9%)、4 例 (1.9%))、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺塞栓症 (8 例 (3.6%)、3 例 (1.4%)) 及び下痢 (8 例 (3.6%)、0 例)、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢 (41 例 (18.5%)、6 例 (2.8%))、嘔吐 (19 例 (8.6%)、9 例 (4.2%))、嘔気 (16 例 (7.2%)、8 例 (3.7%))、貧血 (12 例 (5.4%)、3 例 (1.4%))、無力症 (10 例 (4.5%)、5 例 (2.3%))、血中クレアチニン増加 (9 例 (4.1%)、0 例)、血中 CK 増加 (8 例 (3.6%)、0 例)、膿疱性皮疹 (6 例 (2.7%)、1 例 (0.5%)) 及び霧視 (6 例 (2.7%)、1 例 (0.5%))、発現率が 2%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は下痢 (23 例 (10.4%)、1 例 (0.5%)) であった。ENCO/Cmab 群と比較して ENCO/BINI/Cmab 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。

ENCO/BINI/Cmab 群と比較して ENCO/Cmab 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、頭痛 (ENCO/Cmab 群：42 例 (19.4%)、ENCO/BINI/Cmab 群：16 例 (7.2%)、以下、同順) 及びメラノサイト母斑 (31 例 (14.4%)、1 例 (0.5%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は、疾患進行 (20 例 (9.3%)、10 例 (4.5%))、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、注入に伴う反応 (10 例 (4.6%)、2 例 (0.9%)) であった。ENCO/BINI/Cmab 群と比較して ENCO/Cmab 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象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。

また、申請者は、一次治療又は二次治療後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 (BEACON CRC 試験) と、既承認の効能・効果である *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 (国際共同第Ⅲ相試験 (B2301 試験)) との間での ENCO 及び BINI の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

BEACON CRC 試験の第Ⅲ相パートの ENCO/BINI/Cmab 群及び ENCO/Cmab 群、並びに B2301 試験の ENCO/BINI 群における安全性の概要は、表 11 のとおりであった。

表11 BEACON CRC試験及びB2301試験の安全性の概要

	例数 (%)		
	結腸・直腸癌 (BEACON CRC 試験)		悪性黒色腫 (B2301 試験)
	ENCO/BINI/Cmab 群*1 222 例	ENCO/Cmab 群*2 216 例	ENCO/BINI 群*3 192 例
全有害事象	217 (97.7)	212 (98.1)	189 (98.4)
Grade 3 以上の有害事象	128 (57.7)	108 (50.0)	111 (57.8)
死亡に至った有害事象	9 (4.1)	7 (3.2)	9 (4.7)
重篤な有害事象	93 (41.9)	71 (32.9)	66 (34.4)
投与中止に至った有害事象*4	33 (14.9)	25 (11.6)	24 (12.5)
休薬に至った有害事象*4	146 (65.8)	98 (45.4)	88 (45.8)
減量に至った有害事象*4	68 (30.6)	22 (10.2)	22 (11.5)

*1: ENCO 及び BINI の用法・用量は、それぞれ 300 mg を QD 及び 45 mg を BID で経口投与、*2: ENCO の用法・用量は 300 mg を QD で経口投与、*3: ENCO 及び BINI の用法・用量は、それぞれ 450 mg を QD 及び 45 mg を BID で経口投与、*4: いずれかの治験薬が投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

B2301 試験の ENCO/BINI 群と比較して BEACON CRC 試験の ENCO/BINI/Cmab 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、下痢 (BEACON CRC 試験の ENCO/BINI/Cmab 群: 137 例 (61.7%)、B2301 試験の ENCO/BINI 群: 70 例 (36.5%)、以下、同順)、ざ瘡様皮膚炎 (108 例 (48.6%)、5 例 (2.6%))、貧血 (80 例 (36.0%)、29 例 (15.1%))、腹痛 (65 例 (29.3%)、32 例 (16.7%))、食欲減退 (63 例 (28.4%)、16 例 (8.3%)) 及び口内炎 (31 例 (14.0%)、4 例 (2.1%)) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (37 例 (16.7%)、8 例 (4.2%)) 及び下痢 (22 例 (9.9%)、5 例 (2.6%))、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺塞栓症 (8 例 (3.6%)、3 例 (1.6%))、下痢 (8 例 (3.6%)、1 例 (0.5%))、悪心 (7 例 (3.2%)、2 例 (1.0%))、腸閉塞 (6 例 (2.7%)、0 例) 及びイレウス (5 例 (2.3%)、0 例)、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢 (41 例 (18.5%)、6 例 (3.1%))、貧血 (12 例 (5.4%)、4 例 (2.1%))、無力症 (10 例 (4.5%)、1 例 (0.5%))、霧視 (6 例 (2.7%)、0 例)、膿疱性皮疹 (5 例 (2.3%)、0 例) 及び低マグネシウム血症 (5 例 (2.3%)、0 例)、発現率が 5%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、下痢 (23 例 (10.4%)、1 例 (0.5%)) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった死亡に至った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。

B2301 試験の ENCO/BINI 群と比較して BEACON CRC 試験の ENCO/Cmab 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、ざ瘡様皮膚炎 (BEACON CRC 試験の ENCO/Cmab 群: 63 例 (29.2%)、B2301 試験の ENCO/BINI 群: 5 例 (2.6%)、以下、同順)、食欲減退 (58 例 (26.9%)、16 例 (8.3%))、メラノサイト性母斑 (31 例 (14.4%)、3 例 (1.6%)) 及び低マグネシウム血症 (22 例 (10.2%)、0 例) であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、腸閉塞 (10 例 (4.6%)、0 例) 及び癌疼痛 (5 例 (2.3%)、0 例)、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、注入に伴う反応 (10 例 (4.6%)、0 例) 及び腸閉塞 (7 例 (3.2%)、0 例) であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、ENCO、BINI 及び Cmab の休薬・減量等の適切な対応がなされるのであれば、結腸・直腸癌患者においても ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与は忍容可能と判断した。

- BEACON CRC 試験において、IC 群と比較して ENCO/BINI/Cmab 群及び ENCO/Cmab 群で発現率が高い有害事象が認められたものの、いずれも ENCO、BINI 又は Cmab において既知の有害事象であったこと。
- 既承認の効能・効果と比較して、結腸・直腸癌患者で発現率が高い有害事象が認められたものの、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったこと。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、BEACON CRC 試験の安全性導入パート及び第Ⅲ相パートにおいて認められた安全性情報を基に、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

BEACON CRC 試験の安全性導入パート及び第Ⅲ相パートの ENCO/BINI/Cmab 群及び第Ⅲ相パートの ENCO/Cmab 群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 12 のとおりであった。

表 12 国内外の安全性の概要 (BEACON CRC 試験)

	例数 (%)			
	ENCO/BINI/Cmab 群 (安全性導入パートと第Ⅲ相パートの併合)		ENCO/Cmab 群 (第Ⅲ相パート)	
	日本人患者 10 例	外国人患者 249 例	日本人患者 6 例	外国人患者 210 例
全有害事象	9 (90.0)	245 (98.4)	6 (100)	206 (98.1)
Grade 3 以上の有害事象	6 (60.0)	148 (59.4)	2 (33.3)	106 (50.5)
死亡に至った有害事象	0	2 (0.8)	0	7 (3.3)
重篤な有害事象	4 (40.0)	111 (44.6)	1 (16.7)	70 (33.3)
投与中止に至った有害事象*	0	41 (16.5)	0	25 (11.9)
休薬に至った有害事象*	8 (80.0)	168 (67.5)	4 (66.7)	94 (44.8)
減量に至った有害事象*	5 (50.0)	79 (31.7)	2 (33.3)	20 (9.5)

*：いずれかの治験薬が投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

ENCO/BINI/Cmab 群について、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高く、かつ、日本人患者において 3 例以上に認められた全 Grade の有害事象は、ざ瘡様皮膚炎 (日本人患者：7 例 (70.0%)、外国人患者：126 例 (50.6%)、以下、同順)、発熱 (4 例 (40.0%)、56 例 (22.5%))、食欲減退 (3 例 (30.0%)、74 例 (29.7%))、皮膚乾燥 (3 例 (30.0%)、62 例 (24.9%))、口内炎 (3 例 (30.0%)、34 例 (13.7%))、霧視 (3 例 (30.0%)、34 例 (13.7%))、血中 CK 増加 (3 例 (30.0%)、30 例 (12.0%))、血中クレアチニン増加 (3 例 (30.0%)、26 例 (10.4%)) 及び ALT 増加 (3 例 (30.0%)、18 例 (7.2%)) であった。同様に、日本人患者で 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血 (2 例 (20.0%)、40 例 (16.1%)) 及び血中クレアチニン増加 (2 例 (20.0%)、5 例 (2.0%))、日本人患者で 1 例以上に認められた重篤な有害事象は、下痢 (1 例 (10.0%)、8 例 (3.2%))、大腸穿孔 (1 例 (10.0%)、3 例 (1.2%))、大腸炎 (1 例 (10.0%)、2 例 (0.8%))、水腎症 (1 例 (10.0%)、1 例 (0.4%)) 及び血中 CK 増加 (1 例 (10.0%)、0 例)、日本人患者で 2 例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、下痢 (2 例 (20.0%)、46 例 (18.5%))、血中クレアチニン増加 (2 例 (20.0%)、15 例 (6.0%))、発熱 (2 例 (20.0%)、13 例 (5.2%))、食欲減退 (2 例 (20.0%)、5 例 (2.0%))、大腸炎 (2 例 (20.0%)、2 例 (0.8%)) 及び黄斑浮腫 (2 例 (20.0%)、0 例)、日本人患者で 2 例以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、食欲減退 (2 例 (20.0%)、3 例 (1.2%)) であった。日本人患者で死亡に至った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。

ENCO/Cmab 群について、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高く、かつ、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、倦怠感（日本人患者：5例（83.3%）、外国人患者：60例（28.6%）、以下、同順）、悪心（3例（50.0%）、71例（33.8%））、下痢（2例（33.3%）、70例（33.3%））、食欲減退（2例（33.3%）、56例（26.7%））、頭痛（2例（33.3%）、40例（19.0%））及び便秘（2例（33.3%）、31例（14.8%））であった。同様に、日本人患者で1例以上に認められた重篤な有害事象は、肺塞栓症（1例（16.7%）、2例（1.0%））、皮膚感染（1例（16.7%）、0例）及び脱水（1例（16.7%）、0例）、日本人患者で2例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、倦怠感（2例（33.3%）、4例（1.9%））及び食欲減退（2例（33.3%）、0例）、日本人患者で2例以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、食欲減退（2例（33.3%）、0例）であった。日本人患者で2例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象はなかった。また、日本人患者で死亡に至った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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BEACON CRC 試験において検討された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差を比較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明確な国内外差は認められていないこと等を考慮すると、各薬剤の休薬・減量等の適切な対応により、日本人患者においても ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与は忍容可能と判断した。

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治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、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。
- 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の直腸癌における術前補助療法の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「がん化学療法後に増悪した **BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と整備して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用医薬品又は医療機器を用いること。
- 「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。

- 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の臨床的位置付けについて

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、一次治療又は二次治療後に増悪した BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与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（結腸癌・直腸癌）（v.3.2020）：
BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する二次治療以降の治療選択肢として、ENCO と抗 EGFR 抗体医薬品（Cmab 又は Pmab）との併用投与が推奨される。

申請者は、①BEACON CRC 試験の対象患者における ENCO、BINI 及び Cmab の併用意義、②BEACON CRC 試験成績を踏まえたベネフィット・リスクバランスの観点から、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

① BEACON CRC 試験の対象患者における ENCO、BINI 及び Cmab の併用意義について：

BEACON CRC 試験において（i）ENCO 及び Cmab、並びに（ii）ENCO、BINI 及び Cmab の併用投与を行うこととした経緯・理由はそれぞれ以下のとおりである。

（i）下記の点等から、BRAF 阻害剤である ENCO と抗 EGFR 抗体医薬品である Cmab を併用することにより、腫瘍増殖抑制作用の増強が期待できると考えられたこと。

- BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫と比較して BRAF 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌では EGFR の高発現が認められ、BRAF を阻害した場合に、EGFR を介した MAPK 経路の活性化が誘発されるため、BRAF 阻害剤の単独投与による腫瘍増殖抑制作用は限定的である一方、BRAF 阻害剤と EGFR 阻害剤の併用投与により腫瘍増殖抑制作用が増強することが報告されていること（Nature 2012; 483: 100-3、Cancer Discov 2012; 2: 227-35 等）。
- X2101 試験において、BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における ENCO 単独投与の奏効率は 5.6%（1/18 例）であった一方、X2103 試験において、BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における ENCO/Cmab 投与の奏効率は 22.0%（12/50 例）であったこと。

（ii）上記（i）に加え、下記の点等から、ENCO/Cmab 投与にさらに MEK 阻害剤である BINI を併用することにより、より高い有効性が期待できると考えられたこと。

- BRAF 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌由来細胞株において、ENCO と BINI を併用することにより、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められたこと（3.3.1.1.1 参照）。また、BRAF 阻害剤に耐性を獲得した結腸・直腸癌由来細胞株において、KRAS 遺伝子の増幅、BRAF 遺伝子の増幅等の MAPK 経路の再活性化が認められており（Cancer Discov 2015; 5: 358-67）、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。
- BRAF V600E 変異を有する結腸・直腸癌由来細胞株を皮下移植したマウスを用いた検討において、ENCO/BINI/Cmab 投与による腫瘍増殖抑制作用は、ENCO、BINI 若しくは Cmab の単独投

与又はいずれか2つの併用投与と比較して高い傾向が認められたこと（3.3.1.1.2 参照）。

- X2101 試験において、*BRAF* V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における ENCO 単独投与の奏効率は 5.6% (1/18 例) であった一方、同様の患者を対象とした X2110 試験における ENCO/BINI 投与の奏効率は 18.2% (2/11 例) であり、ENCO と BINI を併用することによる腫瘍増殖抑制作用の増強が示唆されたこと。

② BEACON CRC 試験成績を踏まえた ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与のベネフィット・リスクバランスについて：

「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項に示した臨床試験成績を踏まえると、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与について、いずれも一次治療又は二次治療後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する臨床的有用性が示されたと考える。そこで、BEACON CRC 試験は ENCO/BINI/Cmab 投与と ENCO/Cmab 投与の有効性及び安全性を比較することを主要目的とした試験ではないものの、ENCO/Cmab 投与と比較した ENCO/BINI/Cmab 投与のベネフィット・リスクバランスについて、当該試験の探索的な解析等に基づき以下のとおり検討した。

(i) 有効性について

BEACON CRC 試験において、ENCO/BINI/Cmab 群及び ENCO/Cmab 群の奏効率はそれぞれ 26.1% (29/111 例) 及び 20.4% (23/113 例) であり、ENCO/Cmab 群と比較して ENCO/BINI/Cmab 群で奏効率が高い傾向が認められた (7.1.1.2 参照)。なお、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による標的病変の径の和の最良変化率 (2019 年 2 月 11 日データカットオフ) は図 7 及び 8 のとおりであった。

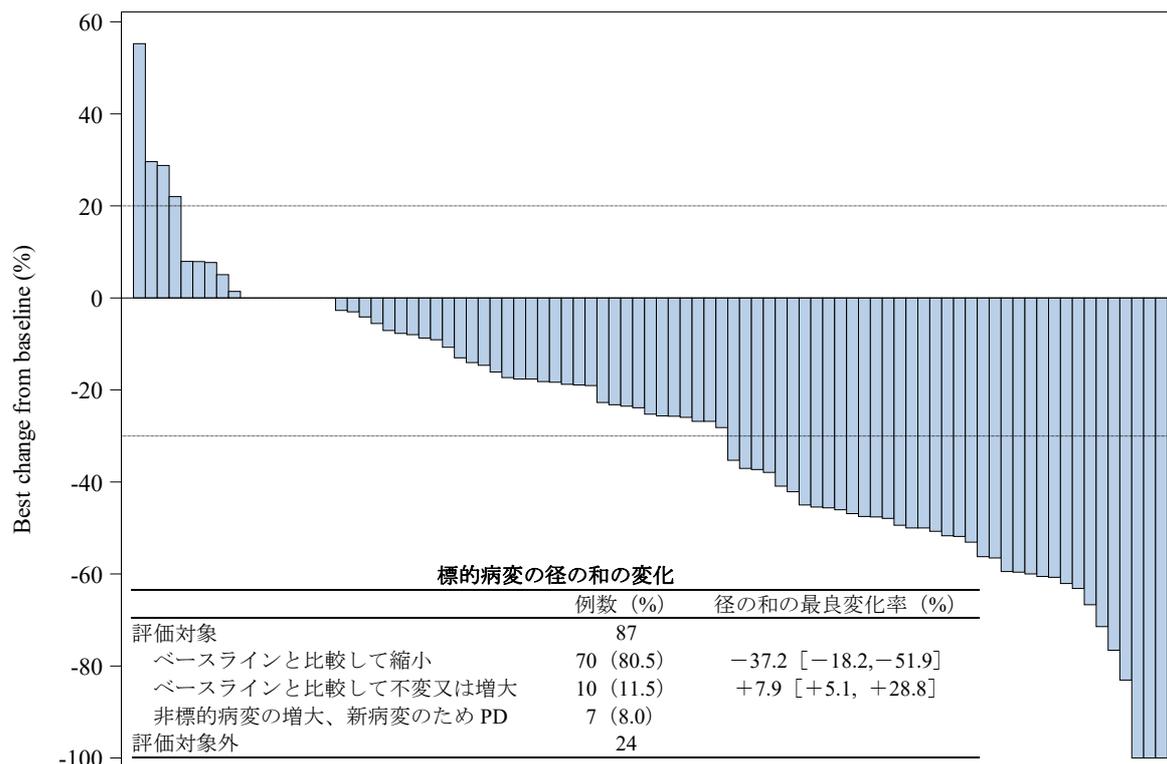


図7 標的病変の径の和の最良変化率 (ENCO/BINI/Cmab 群)
(RECIST ver.1.1、第Ⅲ相パート、RES、BICR 判定、2019年2月11日データカットオフ)

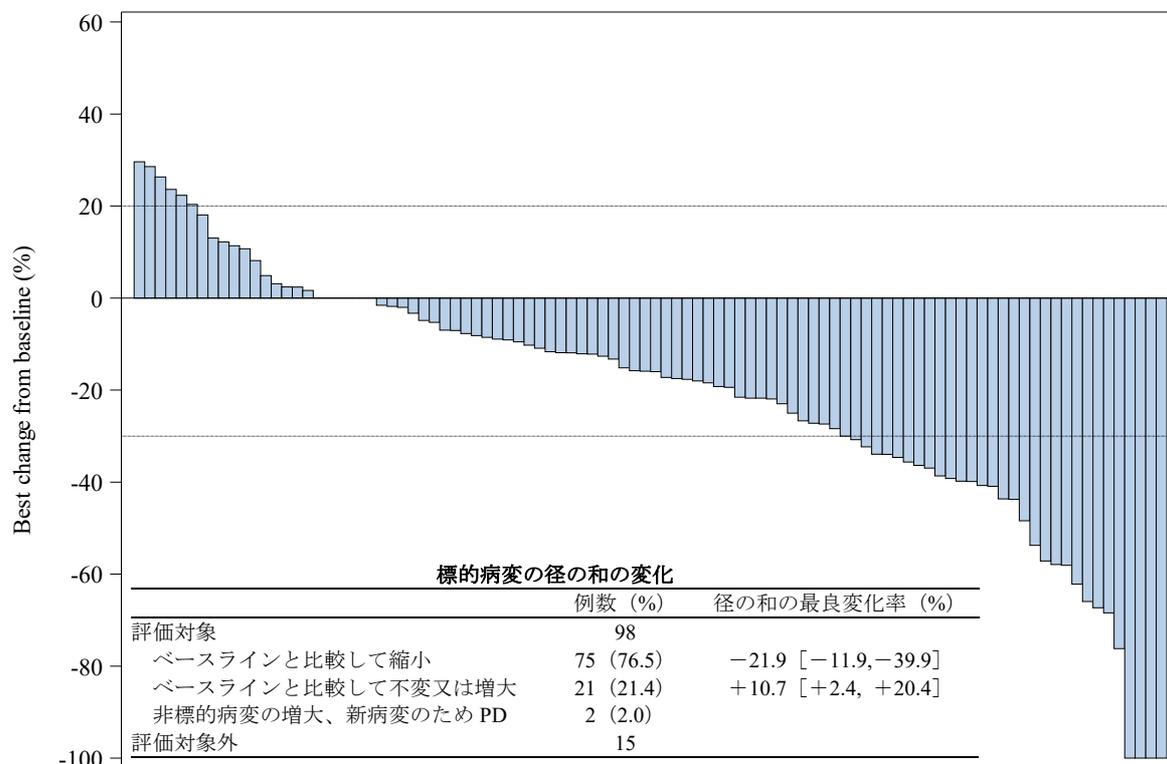


図8 標的病変の径の和の最良変化率 (ENCO/Cmab 群)
(RECIST ver.1.1、第Ⅲ相パート、RES、BICR 判定、2019年2月11日データカットオフ)

一方、OS については、中間解析時点における ENCO/Cmab 群に対する ENCO/BINI/Cmab 群のハザー

ド比 [95%CI] は 0.79 [0.59, 1.06] であり、ENCO/BINI/Cmab 群で OS が延長する傾向が認められたが、追加解析 (2019 年 8 月 15 日データカットオフ) 時点におけるハザード比 [95%CI] は 0.95 [0.74, 1.21] であった。

上記の OS の解析結果に対し、投与群間での患者背景因子の分布の不均衡が影響を及ぼした可能性について、単変量 Cox 回帰モデルを用いて検討した結果、5 つの因子 (CRP 値 >1 mg/dL、肝転移あり、CEA 値 >5 µg/L、CA19-9 値 >35 U/mL 及び転移臓器数 ≥3) が同定され、各因子の分布に投与群間で差異が認められた¹⁷⁾。上記の 5 因子の分布を投与群間で調整した OS の感度解析の結果は表 13 のとおりであり、ENCO/Cmab 群に対する ENCO/BINI/Cmab 群の調整後のハザード比は中間解析時点のハザード比と類似する傾向が認められた。

表 13 OS の感度解析結果 (第Ⅲ相パート、FAS)

	ハザード比 [95%CI] *	
	調整前	調整後
中間解析時点 (2019 年 2 月 11 日データカットオフ)		
ENCO/BINI/Cmab 群と IC 群の比較	0.52 [0.39, 0.70]	0.45 [0.33, 0.60]
ENCO/Cmab 群と IC 群の比較	0.60 [0.45, 0.79]	0.55 [0.41, 0.74]
ENCO/BINI/Cmab 群と ENCO/Cmab 群の比較	0.79 [0.59, 1.06]	0.73 [0.54, 1.00]
追加解析時点 (2019 年 8 月 15 日データカットオフ)		
ENCO/BINI/Cmab 群と IC 群の比較	0.60 [0.47, 0.75]	0.50 [0.39, 0.63]
ENCO/Cmab 群と IC 群の比較	0.61 [0.48, 0.77]	0.59 [0.46, 0.76]
ENCO/BINI/Cmab 群と ENCO/Cmab 群の比較	0.95 [0.74, 1.21]	0.84 [0.65, 1.08]

* : ECOG PS (0, 1)、IRI による治療歴 (あり、なし) 及び Cmab の供給源 (米国、欧州) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

(ii) 安全性について

BRAF 阻害剤を MEK 阻害剤と併用することにより、BRAF 阻害剤の投与に起因すると考えられる増殖性皮膚病変、手掌・足底発赤知覚不全症候群を含む皮膚関連有害事象等の発現率が低下することが報告されており (N Engl J Med 2014; 371: 1877-88 等)、ENCO/BINI/Cmab 群と ENCO/Cmab 群で、安全性プロファイルが異なることが想定された。BEACON CRC 試験の結果、ENCO/BINI/Cmab 群で下痢、嘔吐、貧血等の発現率が高く、ENCO/Cmab 群で頭痛、関節痛、メラノサイト母斑等の皮膚関連有害事象の発現率が高い傾向が認められ、投与群間で安全性プロファイルに差異が認められた。いずれも ENCO 又は BINI の既知の有害事象であり、新たな安全性上の懸念は認められず、ENCO 又は BINI の休薬・減量・投与中止等により管理可能と考えられた。また、ENCO/Cmab 群と比較して ENCO/BINI/Cmab 群において、重篤な有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象の発現率が高い傾向が認められたものの、すべての治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に投与群間で明確な差異は認められなかったこと等を踏まえると、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与はいずれも管理可能と考えられた。

上記 (i) 及び (ii) より、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与のベネフィット・リスクバ

¹⁷⁾ 各因子を有する患者の割合は、ENCO/BINI/Cmab 群、ENCO/Cmab 群及び IC 群でそれぞれ以下のとおりであった。

- CRP 値 >1 mg/dL : 95 例 (42.4%)、79 例 (35.9%) 及び 90 例 (40.7%)
- 肝転移あり : 144 例 (64.3%)、134 例 (60.9%) 及び 128 例 (57.9%)
- CEA 値 >5 µg/L : 179 例 (79.9%)、153 例 (69.5%) 及び 178 例 (80.5%)
- CA19-9 値 >35 U/mL : 159 例 (71.0%)、149 例 (67.7%)、156 例 (70.6%)
- 転移臓器数 ≥3 : 110 例 (49.1%)、103 例 (46.8%)、98 例 (44.3%)

ランスはいずれも良好であると考え、以下の点等を考慮すると、一次治療又は二次治療後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者においては、ENCO/Cmab 投与より ENCO/BINI/Cmab 投与が優先されると考える。

- 探索的な解析結果ではあるものの、ENCO/Cmab 群と比較して ENCO/BINI/Cmab 群で奏効率が高く、OS が延長する傾向が示唆されていること。
- 結腸・直腸癌患者のうち *BRAF* 遺伝子変異を有する患者では、低分化腺癌又は粘液癌の成分を有する、腫瘍径が大きい、腹膜播種を伴う患者の割合が高い等の特徴があり、腫瘍の増大に伴う腸管閉塞、疼痛等の臨床症状の増悪を来しやすく、急速な病勢進行を呈することが報告されていることから (Br J Cancer 2011; 104: 856-62、Ann Oncol 2016; 27: 1746-53 等)、当該患者においては腫瘍縮小による早期の病勢コントロールが重要であること。また、ENCO/Cmab 投与と比較して腫瘍縮小効果が高い傾向が示唆された ENCO/BINI/Cmab 投与により臨床症状の改善、ADL 及び QOL の向上等のベネフィットが得られる可能性があること (J Clin Oncol 2008; 26: 2311-9 等)。
- 既存治療の効果が乏しい *BRAF* 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌患者において、有害事象により BINI の継続が困難となった場合にも、当該患者において臨床的有用性が示された ENCO/Cmab 投与を継続できること。また、BEACON CRC 試験において、Cmab 中止後に ENCO/BINI 投与を継続した 4 例中 3 例に奏効が認められており、ENCO/BINI 投与を継続することによる有用性が示唆されていること (7.R.5.1 参照)。

なお、一次治療又は二次治療後に増悪した *BRAF* V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与と、FOLFIRI/RAM 投与、FOLFIRI/AFL 投与、レゴラフェニブ、FTD/TPI 等の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないものの、下記の点等から、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与は、これらの治療より優先されると考える。

- FOLFIRI/RAM 投与及び FOLFIRI/AFL 投与は、L-OHP を含む一次治療後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、FOLFIRI と比較して統計学的に有意な OS の延長が示されている (Lancet Oncol 2015; 16: 499-508、J Clin Oncol 2012; 30: 3499-506) もの、*BRAF* 遺伝子変異を有する患者における有効性は検証されていないこと。
- 以下の臨床試験成績等を踏まえ、NCCN ガイドライン (結腸癌) (v.3.2020) では、ENCO/Cmab 投与はレゴラフェニブ及び FTD/TPI に優先して使用することが推奨されていること。
 - 標準的な治療後¹⁸⁾ に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、レゴラフェニブとプラセボの有効性及び安全性を比較した国際共同第Ⅲ相試験において、レゴラフェニブ群の奏効率は 1.0%であった (Lancet 2013; 381: 303-12)。
 - 標準的な治療後¹⁷⁾ に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、FTD/TPI とプラセボの有効性及び安全性を比較した国際共同第Ⅲ相試験において、FTD/TPI 群の奏効率は 1.6%であった (N Eng J Med 2015; 372: 1909-19)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BEACON CRC 試験の成績に基づき、一次治療又は二次治療後に増悪した治癒切除不能な進行・再発

¹⁸⁾ ①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、②L-OHP、③IRI、④BV、及び⑤Cmab 又は Pmab (RAS 野生型の場合) による治療歴がある患者が組み入れられた。

の結腸・直腸癌患者に対する ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の臨床的有用性は示されたと判断した。一方、BEACON CRC 試験において、ENCO/BINI/Cmab 群と ENCO/Cmab 群の比較は探索的な位置付けで実施されていることを考慮すると、ENCO/Cmab 投与と比較した ENCO/BINI/Cmab 投与の有効性について、明確に結論付けることは困難であると考え。しかしながら、申請者の説明に加え、ENCO/BINI/Cmab 投与について、ENCO/Cmab 投与と比較して腫瘍縮小効果が高い傾向が示唆されていること及び下記の点も考慮すると、ENCO/Cmab 投与に加えて、ENCO/BINI/Cmab 投与を治療選択肢として提供することについて、一定の臨床的意義は認められると考える。

- 一次治療又は二次治療に不応又は不耐容となった *BRAF* 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌は重篤な病態であり、当該患者の病態及び臨床経過の特徴を考慮すると、症状緩和、QOL の向上を目的とした腫瘍縮小が喫緊の治療目的となる患者が一定数存在すると想定されること。

ただし、上記の状況を勘案すると、現時点で一次治療又は二次治療後に増悪した、すべての *BRAF* 遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者において ENCO/BINI/Cmab 投与が優先されると結論付けることは適切ではなく、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の有効性及び安全性を十分に理解した上で、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、個々の患者の全身状態や病状、治療目的等に応じていずれかの治療法が選択されることが適切であると考え。加えて、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与について、より適切な投与対象を選択可能となるよう、患者選択及び治療選択の観点で有益となる可能性のある情報を引き続き収集し、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。

なお、*BRAF* 遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象として、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与と、FOLFIRI/RAM 投与、FOLFIRI/AFL 投与等の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績はいずれも得られていないことから、現時点では当該患者におけるこれらの薬剤の使い分けについては不明であり、それぞれの薬剤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ものと判断した。

7.R.4.2 ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の効能・効果について

申請者は、治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

結腸・直腸癌において、*BRAF* V600E 変異は *BRAF* 遺伝子変異の約 90%を占めると報告されていること (J Gastrointest Oncol 2015; 6: 660-7) 等から、BEACON CRC 試験の対象を *BRAF* V600E 変異を有することが確認された患者に限定したが、下記の点等を考慮すると、作用機序等の観点からは *BRAF* V600E 以外の *BRAF* 遺伝子変異を有する患者に対しても ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の有効性は期待できると考える。

- ENCO 単独投与又は ENCO/BINI 投与は、*BRAF* V600E 以外の *BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫、非小細胞肺癌、結腸・直腸癌等由来の細胞株に対して腫瘍増殖抑制作用を示したことが報告されていること (Clin Cancer Res 2018; 24: 6438-94 等)。

また、BEACON CRC 試験において、(i) EGFR 阻害剤 (Cmab、Pmab 等の抗 EGFR 抗体医薬品を含む) による治療歴のある患者及び (ii) 化学療法歴のない患者は除外されており、当該患者に対する

ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、上記 (i) 及び (ii) の患者に対する ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与は推奨されないと考える。ただし、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する抗 EGFR 抗体医薬品の再投与について、安全性上の特段の懸念はない旨が報告されていること (Cancer Treat Rev 2019; 73: 41-53) から、(i) の患者について、担当医師の判断による ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与を制限する必要はないと考える。

なお、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の術前及び術後補助療法としての臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術前及び術後補助療法としての ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与は推奨されないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に BEACON CRC 試験に組み入れられた患者の *BRAF* 遺伝子変異の種類、前治療歴等を記載し、効能・効果に関連する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治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定した。

- 「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。
- 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 本剤の直腸癌における術前補助療法の有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、BEACON CRC 試験の対象患者は一次治療又は二次治療後に増悪した患者であり、化学療法歴のない患者は含まれていなかったことを考慮すると、少なくとも ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の投与対象ががん化学療法後に増悪した患者である旨に関しては効能・効果において明確にする必要があると判断した。なお、本邦では、直腸癌における術前補助療法は標準的治療として確立されていないことから、ENCO 及び BINI の直腸癌における術前補助療法の有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起は不要と判断した。

以上より、効能・効果に関連する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「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定することが適切であると判断した。

- 「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。
- 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.3 *BRAF* 遺伝子変異の検査について

申請者は、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の適応患者の選択にあたって使用する *BRAF* 遺伝子変異の検査について、以下のように説明している。

BEACON CRC 試験では、治験実施医療機関において実施された組織検査、又は中央検査機関において株式会社キアゲンの治験用 therascreen BRAF V600E PCR キットを用いて実施された組織検査により、BRAF V600E 変異を有すると判定された患者が有効性及び安全性の解析対象とされた¹⁰⁾ (7.1.1.2 参照)。ENCO 及び BINI の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として申請された株式会社キアゲンの「therascreen BRAF V600E RGQ PCR Kit」及び株式会社医学生物学研究所の「MEBGEN RASKET-B キット」については、BEACON CRC 試験のスクリーニング検体を用いた同等性試験の結果、いずれも BEACON CRC 試験における中央検査機関及び治験実施医療機関での検査結果との良好な判定一致率が確認されており、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の有効性及び安全性が期待される患者を適切に特定可能であると考えられる。

以上より、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与にあたっては「therascreen BRAF V600E RGQ PCR Kit」又は「MEBGEN RASKET-B キット」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で下記のとおり注意喚起する。

- 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、効能・効果に関連する注意の項において、下記のように整備した内容を注意喚起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用医薬品又は医療機器を用いること。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請において、**BRAF** 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に係る ENCO 及び BINI の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ下表のように設定されていた。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
ENCO	BINI 及び Cmab との併用において、通常、成人には ENCO として 300 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。	<共通> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の ENCO の休薬・減量・中止の目安について <治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌> BINI 及び Cmab の両剤を休薬又は中止した場合には、ENCO をそれぞれ休薬又は中止すること。
BINI	ENCO 及び Cmab 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。	<共通> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の BINI の休薬・減量・中止の目安について <治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌> ENCO を中止した場合には、BINI を中止すること。 ENCO 及び Cmab の両剤を休薬した場合には、BINI を休薬すること。

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、ENCO 及び BINI の用法・用量及び用法・用量に関連する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・用量に関連する注意
ENCO	Cmab との併用、又は BINI 及び Cmab との併用において、通常、成人には ENCO として 300 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。	<共通> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の ENCO の休薬・減量・中止の目安について <治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌> <ul style="list-style-type: none"> BINI 及び Cmab との併用において、BINI 及び Cmab の両剤を休薬又は中止した場合には、ENCO をそれぞれ休薬又は中止すること。 Cmab との併用において、Cmab を休薬又は中止した場合には、ENCO をそれぞれ休薬又は中止すること。 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
BINI	ENCO 及び Cmab 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。	<共通> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の BINI の休薬・減量・中止の目安について 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.5.1 ENCO 及び BINI の用法・用量について

申請者は、*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に係る 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 BEACON CRC 試験の第Ⅲ相パートが実施され、*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の臨床的有用性が示されたことから、BEACON CRC 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。

- 国際共同第 I b/II 相試験 (X2103 試験) の第 I b 相パートにおいて、Cmab と併用した際の ENCO の RP2D は 400 mg QD と決定されたが、国際共同第 I 相試験 (X2101 試験) における ENCO 単独投与の RP2D は 300 mg QD であったこと (「平成 30 年 11 月 19 日付け審査報告書 ビラフトビカプセル 50 mg」、「平成 30 年 11 月 19 日付け審査報告書 メクトビ錠 15 mg」参照) 等から、Cmab 併用時の安全性を考慮し、BEACON CRC 試験で用いる ENCO の用法・用量は 300 mg QD がより適切と考えたこと。
- 海外第 I 相試験 (162-111 試験) において、BINI 単独投与の RP2D は 45 mg BID と決定されたこと (「平成 30 年 11 月 19 日付け審査報告書 ビラフトビカプセル 50 mg」、「平成 30 年 11 月 19 日付け審査報告書 メクトビ錠 15 mg」参照)。
- BEACON CRC 試験の安全性導入パートにおいて、ENCO 300 mg QD、BINI 45 mg BID 及び Cmab の併用投与の忍容性が確認されたこと (7.1.1.2 参照)。

加えて、下記の試験成績等を踏まえると、ENCO/BINI/Cmab 投与で治療を開始し、有害事象のため BINI 又は Cmab の継続が困難となった場合でも、ENCO/Cmab 投与又は ENCO/BINI 投与による治療を継続することで疾患進行の抑制が期待できることから、ENCO/BINI/Cmab 投与から開始することが推奨されると考える。したがって、ENCO 及び BINI の用法・用量として ENCO/BINI/Cmab 投与を設定することは適切であると考えられる。

- BEACON CRC 試験において、IC 群に対する ENCO/Cmab 群の統計学的に有意な OS の延長が認められたこと。
- 海外第 I b/II 相試験 (X2110 試験) の第 II 相パートでは、ENCO/BINI 投与を受けた *BRAF* 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌患者 11 例中 2 例、BEACON CRC 試験の第Ⅲ相パートの ENCO/BINI/Cmab 群では、Cmab 中止後に 2 週間以上 ENCO/BINI 投与を受けた患者 4 例中 3 例に奏効が認められたこ

と。

また、①ENCOについては、BINI及びCmabの両剤を休薬又は中止した場合にはENCOをそれぞれ休薬又は中止する旨、②BINIについては、ENCOを中止した場合にはBINIを中止する旨、並びにENCO及びCmabの両剤を休薬した場合にはBINIを休薬する旨を、下記の理由から、用法・用量に関連する注意の項に設定した。

- 以下の試験成績等を踏まえると、*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における ENCO 及び BINI の単独投与の有効性及び安全性は確立していないと考えられること。
 - 国際共同第 I 相試験（X2101 試験）の用量拡大パートにおいて、ENCO 300 又は 450 mg が QD で投与された *BRAF* 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌患者における奏効率は 5.6%（1/18 例）であった。
 - 海外第 I 相試験（162-111 試験）の用量拡大パートにおいて、BINI 45 mg が BID で投与された *BRAF* 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌患者における奏効率は 0%（0/15 例）であった。
- BEACON CRC 試験では、ENCO、BINI 又は Cmab についてそれぞれ単独投与での継続は許容されず、少なくとも他の 1 つの薬剤と併用する旨が規定されていたこと。
- *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者において、BINI/Cmab 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、BINI/Cmab 投与での治療継続は推奨されないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.4.1 ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の臨床的位置付けについて」の項における検討も踏まえると、すべての患者に対し ENCO/BINI/Cmab 投与を推奨する根拠は乏しいと考えることから、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師が個々の患者の状態に応じて ENCO/BINI/Cmab 投与又は ENCO/Cmab 投与のいずれかを選択した上で、治療を開始することが適切であると判断した。

以上より、ENCO 及び BINI の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下記のように整備した内容を設定することが適切であると判断した。

<ENCO>

- 用法・用量
Cmab との併用、又は BINI 及び Cmab との併用において、通常、成人には ENCO として 300 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・用量に関連する注意
 - 副作用発現時の ENCO の休薬・減量・中止の目安について
 - BINI 及び Cmab との併用において、BINI 及び Cmab の両剤を休薬又は中止した場合には、ENCO をそれぞれ休薬又は中止すること。
 - Cmab との併用において、Cmab を休薬又は中止した場合には、ENCO をそれぞれ休薬又は中止すること。
 - 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

<BINI>

- 用法・用量
ENCO 及び Cmad 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・用量に関連する注意
 - 副作用発現時の BINI の休薬・減量・中止の目安について
 - 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。

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国際共同第Ⅲ相試験(B2301 試験) と概ね同様の副作用発現時の用量調節基準が設定された BEACON CRC 試験において、当該基準に従うことにより *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する ENCO/BINI/Cmad 投与及び ENCO/Cmad 投与の臨床的有用性が確認されたことから、BEACON CRC 試験における設定に基づき、ENCO 及び BINI の用法・用量に関連する注意の項においてそれぞれの休薬・減量・中止の目安を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項において、申請どおり下記の休薬・減量・中止の目安を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 14 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	300 mg QD
1 段階減量	225 mg QD
2 段階減量	150 mg QD
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 15 副作用発現時の用量調節基準

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段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内に回復し再開する場合、1段階減量して投与。21 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。7 日以内に回復し再開する場合、1段階減量して投与。7 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。14 日以内に回復し再開する場合、同量で投与。14 日超で回復し再開する場合、1段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及び Grade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3-4（血清クレアチニン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内に回復し再開する場合、1段階減量して投与。21 日以内に回復しない場合、投与中止。
心電図 QT 延長	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段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 2	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与することを考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。ただし、再発を繰り返す場合、1段階減量して投与又は投与中止することも考慮。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。21 日以内に回復し再開する場合、1段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

* : 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 16 減量して投与を継続する場合の投与量（既承認の内容と同一）

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 17 副作用発現時の用量調節基準

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 段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。21 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。14 日以内に回復し再開する場合、同量で投与。14 日超で回復し再開する場合、1 段階減量して投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。7 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。7 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及び Grade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3（筋症状又はクレアチニン上昇を伴う場合）及び Grade 4	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。21 日以内に回復しない場合、投与中止。
駆出率減少	左室駆出率が投与前より 10% 以上減少、又は正常下限を下回る場合	回復するまで休薬。21 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。21 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 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 段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。21 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

*：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/BINI/Cmab 投与時の安全性等を検討することを目的として、ENCO/BINI/Cmab 投与を受けた *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、下記の点等を考慮し、既承認の効能・効果に係る製造販売後調査において安全性検討事項として設定されている事象（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。

- 既承認の効能・効果に対する ENCO/BINI 投与時の安全性プロファイルと比較して、BEACON CRC 試験の ENCO/BINI/Cmab 群で発現率が高い有害事象が認められたものの、当該事象はいずれも ENCO、BINI 又は Cmab の既知の有害事象であったこと等を考慮すると、*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者において ENCO/BINI/Cmab 投与による新たな安全性上の懸念はないと考えること（7.R.3 参照）。

調査予定症例数及び観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象の BEACON CRC 試験の ENCO/BINI/Cmab 群における発現状況を考慮し、それぞれ 150 例及び 6 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の安全性情報は限られていること等から、ENCO/BINI/Cmab 投与又は ENCO/Cmab 投与を受けた *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報等を適切に医療現場に提供する必要があると判断した。また、「7.R.4.1 ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の臨床的位置付けについて」の項における検討を踏まえると、*BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者においては、個々の患者の状態に応じて ENCO/BINI/Cmab 投与又は ENCO/Cmab 投与のいずれかが選択されると考えられることから、治療法ごとの安全性情報等を適切に収集・解析することが可能な調査計画とし、得られた結果について適切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、申請者が計画した内容で差し支えないと判断した。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べきと考える上記の事象の BEACON CRC 試験の ENCO/Cmab 群における発現状況についても考慮した上で再検討する必要があると判断した。

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 国際共同第 I b/II 相試験 (X2103 試験)

7.2.1.1 第 I b 相パート¹⁹⁾

¹⁹⁾ いずれのコホートも Cmab と併用された。

有害事象は全例で認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ENCO 100 mg コホートで 2/2 例 (100%)、ENCO 200 mg コホートで 5/7 例 (71.4%)、ENCO 400 mg コホートで 7/9 例 (77.8%)、ENCO 450 mg コホートで 7/8 例 (87.5%) に認められた。各群で発現率が 55%以上の有害事象は、ENCO 100 mg コホートで悪心、疲労及び幻覚 2 例 (100%)、ENCO 200 mg コホートで呼吸困難 4 例 (57.1%)、ENCO 400 mg コホートで嘔吐 5 例 (55.6%)、ENCO 450 mg コホートで便秘及び疲労各 5 例 (62.5%) であった。

重篤な有害事象は、ENCO 100 mg コホートで 2/2 例 (100%)、ENCO 200 mg コホートで 5/7 例 (71.4%)、ENCO 400 mg コホートで 6/9 例 (66.7%)、ENCO 450 mg コホートで 6/8 例 (75.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、ENCO 100 mg コホートで肺炎及び腫瘍疼痛各 1 例 (50.0%)、ENCO 200 mg コホートで心停止、うっ血性心不全、心筋梗塞、心室細動、腹痛、血便排泄、無力症、疼痛、肺炎、脳性ナトリウム利尿ペプチド増加、呼吸困難、胸水及び呼吸不全各 1 例 (14.3%)、ENCO 400 mg コホートで腹痛、肛門周囲痛、嘔吐、疼痛、非心臓性胸痛、高ビリルビン血症、肺炎、医療機器関連感染、血中ビリルビン増加、悪性黒色腫、腫瘍疼痛及び呼吸停止各 1 例 (11.1%)、ENCO 450 mg コホートで腹痛 3 例 (37.5%)、イレウス 2 例 (25.0%)、便秘、血便排泄、発熱、胆管狭窄、過敏症、大腸菌性菌血症、血中ビリルビン増加、心電図 QT 延長、リパーゼ増加及び医療機器内血栓各 1 例 (12.5%) であった。このうち、ENCO 400 mg コホートの嘔吐及び悪性黒色腫各 1 例、ENCO 450 mg コホートの発熱、過敏症、心電図 QT 延長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、ENCO 100 mg コホートで 0/2 例、ENCO 200 mg コホートで 1/7 例 (14.3%)、ENCO 400 mg コホートで 1/9 例 (11.1%)、ENCO 450 mg コホートで 2/8 例 (25.0%) 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、ENCO 200 mg コホートで心停止 1 例 (14.3%)、ENCO 400 mg コホートで悪性黒色腫 1 例 (11.1%)、ENCO 450 mg コホートで悪心、血中ビリルビン増加及び食欲減退各 1 例 (12.5%) であった。このうち、ENCO 400 mg コホートの悪性黒色腫 1 例、ENCO 450 mg コホートの悪心及び食欲減退各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.1 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 48/50 例 (96.0%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、疲労 25 例 (50.0%)、悪心 23 例 (46.0%)、腹痛 21 例 (42.0%)、関節痛 20 例 (40.0%)、嘔吐、食欲減退及び頭痛各 17 例 (34.0%)、リパーゼ増加 16 例 (32.0%)、便秘及び下痢各 15 例 (30.0%) であった。

重篤な有害事象は全例に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、腹痛及び注入に伴う反応各 5 例 (10.0%)、発熱 3 例 (6.0%)、便秘、イレウス、悪心、小腸閉塞、嘔吐、倦怠感、肺炎及び食欲減退各 2 例 (4.0%) であった。このうち、注入に伴う反応 5 例、腹痛、悪心、発熱及び食欲減退各 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 5/50 例 (10.0%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (BEACON CRC 試験)

7.2.2.1 安全性導入パート

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 36/37 例 (97.3%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、下痢 28 例 (75.7%)、ざ瘡様皮膚炎 25 例 (67.6%)、悪心 22

例 (59.5%)、疲労 20 例 (54.1%)、皮膚乾燥 19 例 (51.4%)、嘔吐 18 例 (48.6%)、貧血 16 例 (43.2%)、発熱 15 例 (40.5%)、腹痛、便秘及び食欲減退各 14 例 (37.8%)、血中 CK 増加 13 例 (35.1%)、呼吸困難 12 例 (32.4%) であった。

重篤な有害事象は 22/37 例 (59.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、尿路感染 4 例 (10.8%)、注入に伴う反応 3 例 (8.1%)、嘔吐、発熱、AST 増加、腎不全及び胸痛各 2 例 (5.4%) であった。このうち、注入に伴う反応 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は 8/37 例 (21.6%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、疲労、注入に伴う反応及び血中クレアチニン増加各 2 例 (5.4%) であった。このうち、疲労及び注入に伴う反応各 2 例、血中クレアチニン増加 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.1 第Ⅲ相パート

有害事象は ENCO/BINI/Cmab 群で 217/222 例 (97.7%)、ENCO/Cmab 群で 212/216 例 (98.1%)、IC 群 188/193 例 (97.4%) 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 ENCO/BINI/Cmab 群で 208/222 例 (93.7%)、ENCO/Cmab 群で 191/216 例 (88.4%)、IC 群 176/193 例 (91.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの群で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.20.1)	例数 (%)					
	ENCO/BINI/Cmab 群 222 例		ENCO/Cmab 群 216 例		IC 群 193 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	217 (97.7)	128 (57.7)	212 (98.1)	108 (50.0)	188 (97.4)	117 (60.6)
血液及びリンパ系障害						
貧血	80 (36.0)	37 (16.7)	35 (16.2)	10 (4.6)	37 (19.2)	12 (6.2)
好中球減少症	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	36 (18.7)	19 (9.8)
胃腸障害						
下痢	137 (61.7)	22 (9.9)	72 (33.3)	4 (1.9)	93 (48.2)	19 (9.8)
悪心	100 (45.0)	10 (4.5)	74 (34.3)	1 (0.5)	80 (41.5)	2 (1.0)
嘔吐	85 (38.3)	9 (4.1)	46 (21.3)	3 (1.4)	56 (29.0)	5 (2.6)
腹痛	65 (29.3)	13 (5.9)	49 (22.7)	5 (2.3)	48 (24.9)	9 (4.7)
便秘	55 (24.8)	0	33 (15.3)	0	35 (18.1)	2 (1.0)
口内炎	31 (14.0)	1 (0.5)	12 (5.6)	0	44 (22.8)	4 (2.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	73 (32.9)	5 (2.3)	65 (30.1)	9 (4.2)	53 (27.5)	8 (4.1)
無力感	55 (24.8)	7 (2.3)	46 (21.3)	7 (3.2)	49 (25.4)	9 (4.7)
発熱	45 (20.3)	4 (1.8)	35 (16.2)	2 (0.9)	27 (14.0)	1 (0.5)
代謝及び栄養障害						
食欲減退	63 (28.4)	4 (1.8)	58 (26.9)	3 (1.4)	52 (26.9)	6 (3.1)
筋骨格系及び結合組織障害						
関節痛	23 (10.4)	0	41 (19.0)	2 (0.9)	1 (0.5)	0
神経系障害						
頭痛	16 (7.2)	0	42 (19.4)	0	5 (2.6)	0
皮膚及び皮下組織障害						
ざ瘡様皮膚炎	108 (48.6)	5 (2.3)	63 (29.2)	1 (0.5)	76 (39.4)	5 (2.6)
皮膚乾燥	46 (20.7)	2 (0.9)	24 (11.1)	0	13 (6.7)	1 (0.5)
発疹	42 (18.9)	2 (0.9)	25 (11.6)	0	27 (14.0)	3 (1.6)

重篤な有害事象は ENCO/BINI/Cmab 群で 93/222 例 (41.9%)、ENCO/Cmab 群で 71/216 例 (32.9%)、IC 群で 71/193 例 (36.8%) に認められた。各群 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、ENCO/BINI/Cmab 群で下痢及び肺塞栓症各 8 例 (3.6%)、悪心及び急性腎障害各 7 例 (3.2%)、腸閉塞 6 例 (2.7%)、イレウス 5 例 (2.3%)、貧血、腹痛及び発熱各 4 例 (1.8%)、大腸穿孔、直腸出血、小腸閉塞、嘔吐、肝不全、菌血症及び敗血症各 3 例 (1.4%)、大腸炎、胆嚢炎、胆管閉塞、敗血症性ショック、尿路感染、ブドウ球菌性菌血症、医療機器関連感染、脱水、不安、腎前性腎不全及び女性生殖器瘻各 2 例 (0.9%)、ENCO/Cmab 群で腸閉塞 10 例 (4.6%)、尿路感染及び癌疼痛各 5 例 (2.3%)、急性腎障害 4 例 (1.9%)、心房細動、腹痛、イレウス、悪心、大腸閉塞、胆管閉塞、敗血症、注入に伴う反応及び肺塞栓症各 3 例 (1.4%)、胃腸出血、大腸穿孔、小腸閉塞、嘔吐、胆管炎、薬物過敏症、肺炎、低ナトリウム血症、悪性黒色腫及び誤嚥各 2 例 (0.9%)、IC 群で下痢 10 例 (5.2%)、腸閉塞 7 例 (3.6%)、発熱性好中球減少症 5 例 (2.6%)、腹痛、小腸閉塞及び肺塞栓症各 4 例 (2.1%)、嘔吐、亜イレウス及び呼吸不全各 3 例 (1.6%)、イレウス、大腸穿孔、疼痛、全身健康状態低下、胆管閉塞、敗血症、敗血症性ショック、注入に伴う反応及び低カリウム血症各 2 例 (1.0%) であった。このうち、ENCO/BINI/Cmab 群の下痢 8 例、悪心 6 例、急性腎障害 5 例、嘔吐、大腸炎、発熱及び肺塞栓症各 2 例、貧血、大腸穿孔、直腸出血及び脱水各 1 例、ENCO/Cmab 群の悪心及び注入に伴う反応各 3 例、心房細動、嘔吐、薬物過敏症及び悪性黒色腫各 2 例、イレウス及び低ナトリウム血症各 1 例、IC 群の下痢 8 例、発熱性好中球減少症 5 例、嘔吐及び注入に伴う反応各 2 例、腹痛、低カリウム血症及び呼吸不全各 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 ENCO/BINI/Cmab 群で 33/222 例 (14.9%)、ENCO/Cmab 群で 25/216 例 (11.6%)、IC 群で 33/193 例 (17.1%) に認められた。各群 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、ENCO/BINI/Cmab 群で下痢及び悪心各 4 例 (1.8%)、無力症、疲労、肝不全、敗血症、血中クレアチニン増加及び駆出率減少各 2 例 (0.9%)、ENCO/Cmab 群で腸閉塞、注入に伴う反応及び急性腎障害各 2 例 (0.9%)、IC 群で好中球減少症及び小腸閉塞各 3 例 (1.6%)、下痢、口内炎、無力症、全身健康状態低下、注入に伴う反応、好中球数減少及び低カリウム血症各 2 例 (1.0%) であった。このうち、ENCO/BINI/Cmab 群の下痢及び悪心各 4 例、無力症、疲労、血中クレアチニン増加及び駆出率減少各 2 例、ENCO/Cmab 群の注入に伴う反応 2 例、IC 群の好中球減少症 3 例、下痢、口内炎、無力症、注入に伴う反応及び好中球数減少各 2 例、低カリウム血症 1 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 5.3.5.1-1) 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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、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、治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者（治験国内管理人）

- 重篤で予測できない副作用等の情報の一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていなかった。

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、がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 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/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与は、当該患者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。また、機構は、ENCO 及び BINI の臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量等については、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)

令和 2 年 10 月 20 日

申請品目

- ① [販 売 名] (1) ビラフトビカプセル 50 mg
(2) ビラフトビカプセル 75 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] (1) 令和 2 年 3 月 4 日
(2) 令和 2 年 8 月 26 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] 令和 2 年 3 月 4 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、一次治療又は二次治療後に増悪した BRAF V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の有効性及び安全性を、それぞれ IC と比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（BEACON CRC 試験）において、主要評価項目の一つとされた OS について、以下の成績が得られたこと等から、BEACON CRC 試験の対象患者に対する両治療法の有効性は示されたと判断した。

- 主要解析の結果、IC 群に対する ENCO/BINI/Cmab 群の優越性が検証された。
- 事前に規定された検定手順に従い実施された副次解析の結果、IC 群に対する ENCO/Cmab 群の統計学的に有意な延長が認められた。

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、一次治療又は二次治療後に増悪した *BRAF* V600E 変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する ENCO/BINI/Cmab 投与時及び ENCO/Cmab 投与時に特に注意を要する有害事象は、ENCO 及び BINI の既承認の効能・効果に対する承認時に特に注意が必要と判断された事象（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/Cmab 投与又は ENCO/Cmab 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/Cmab 投与又は ENCO/Cmab 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、BINI 及び Cmab 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、結腸・直腸癌患者においても ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与はいずれも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

<ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の臨床的位置付けについて>

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4.1 ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与について、いずれも一次治療又は二次治療後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する臨床的有用性が示されたと判断した。その上で、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の臨床的位置付けについて、機構は以下の①及び②のように判断した。

- ① BEACON CRC 試験において、ENCO/BINI/Cmab 群と ENCO/Cmab 群の比較は探索的な位置付けで実施されていることを考慮すると、ENCO/Cmab 投与と比較した ENCO/BINI/Cmab 投与の有効性について、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、一次治療又は二次治療に不応又は不耐容となった *BRAF* 遺伝子変異を有する結腸・直腸癌は重篤な病態であり、既存治療の効果が乏しいこと、症状緩和、QOL の向上を目的とした腫瘍縮小が喫緊の治療目的となる患者が一定数存在すると想定されること等を考慮すると、ENCO/Cmab 投与と比較して腫瘍縮小効果が高い傾向及び OS が延長する傾向が示唆されている ENCO/BINI/Cmab 投与を治療選択肢として提供することについて、一定の臨床的意義は認められる。
- ② ENCO/BINI/Cmab 投与と ENCO/Cmab 投与との使い分けについては、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師が、それぞれの治療法の有効性及び安全性を十分に理解した上で、個々の患者の全身状態や病状、治療目的等に応じて検討することが適切である。

専門協議において、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の臨床的有用性に係る機構の判断は専門委員により支持された上で、上記①及び②について、以下の意見が出された。

- ENCO/BINI/Cmab 投与が最も有効性が高く、安全性の面でも許容される治療法である旨の説明は理解可能であるものの、提示された奏効率及び OS の比較結果からは、ENCO/Cmab 投与に BINI を併用することの臨床的有用性が示されたと判断することは困難であり、医療経済的な観点を考慮した場合にも、ENCO/Cmab 投与に BINI を併用する意義は乏しいと考える。

- ENCO/Cmab 群と比較して ENCO/BINI/Cmab 群で OS の延長傾向を示唆する結果が得られていると考えるが、BINI の併用に関しては、期待される治療効果と有害事象等とのバランスを十分に考慮した上で、慎重に判断すべきであると考えます。
- 患者背景因子の分布を調整した OS の感度解析の結果等から、悪性度の高い患者では、ENCO/Cmab 投与では治療効果が十分に得られない可能性が否定できないと考える。一次治療又は二次治療後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者は極めて予後不良であること等を考慮すると、治療効果が十分に得られない可能性がある治療法が選択されるリスクを避けるため、ENCO/BINI/Cmab 投与を基本とすることも一案と考える。
- BEACON CRC 試験の結果から、延命を治療目的とする場合は ENCO/Cmab 投与、腫瘍縮小を期待する場合は ENCO/BINI/Cmab 投与を選択するという使い分けが想定されるものの、両治療法の使い分けが明確ではないことは問題であると考えます。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、ENCO/BINI/Cmab 投与と ENCO/Cmab 投与の使い分けについて再度説明を求め、申請者は以下のように回答した。

全体集団における OS の感度解析（審査報告（1）7.R.4.1 参照）と同様に、単変量 Cox 回帰モデルにより同定された OS に影響を及ぼす 5 つの患者背景因子（CRP 値 > 1 mg/dL、肝転移あり、CEA 値 > 5 µg/L、CA19-9 値 > 35 U/mL 及び転移臓器数 ≥ 3）の分布を投与群間で調整した OS の部分集団解析を実施した（図 9）。その結果、各部分集団の ENCO/Cmab 群に対する ENCO/BINI/Cmab 群のハザード比の点推定値は概ね 1 を下回っており、当該結果は上記の 5 因子の分布を投与群間で調整した全体集団における OS の感度分析の結果（審査報告（1）7.R.4.1、表 13）とも概ね一貫した結果であると考えます。

一方で、一部の部分集団においては、補集団との間でハザード比の大きさが異なる傾向が示唆されており、（i）ECOG PS 1、（ii）転移臓器数 ≥ 3、（iii）CRP 値 > 1 mg/dL、（iv）原発巣が未切除又は不完全切除の集団では ENCO/BINI/Cmab 群で OS が良好な傾向が認められたが、（i）ECOG PS 0、（ii）転移臓器数 ≤ 2、（iii）CRP 値 ≤ 1 mg/dL、（iv）原発巣が完全切除の集団では ENCO/Cmab 群と ENCO/BINI/Cmab 群における OS は同程度であった。

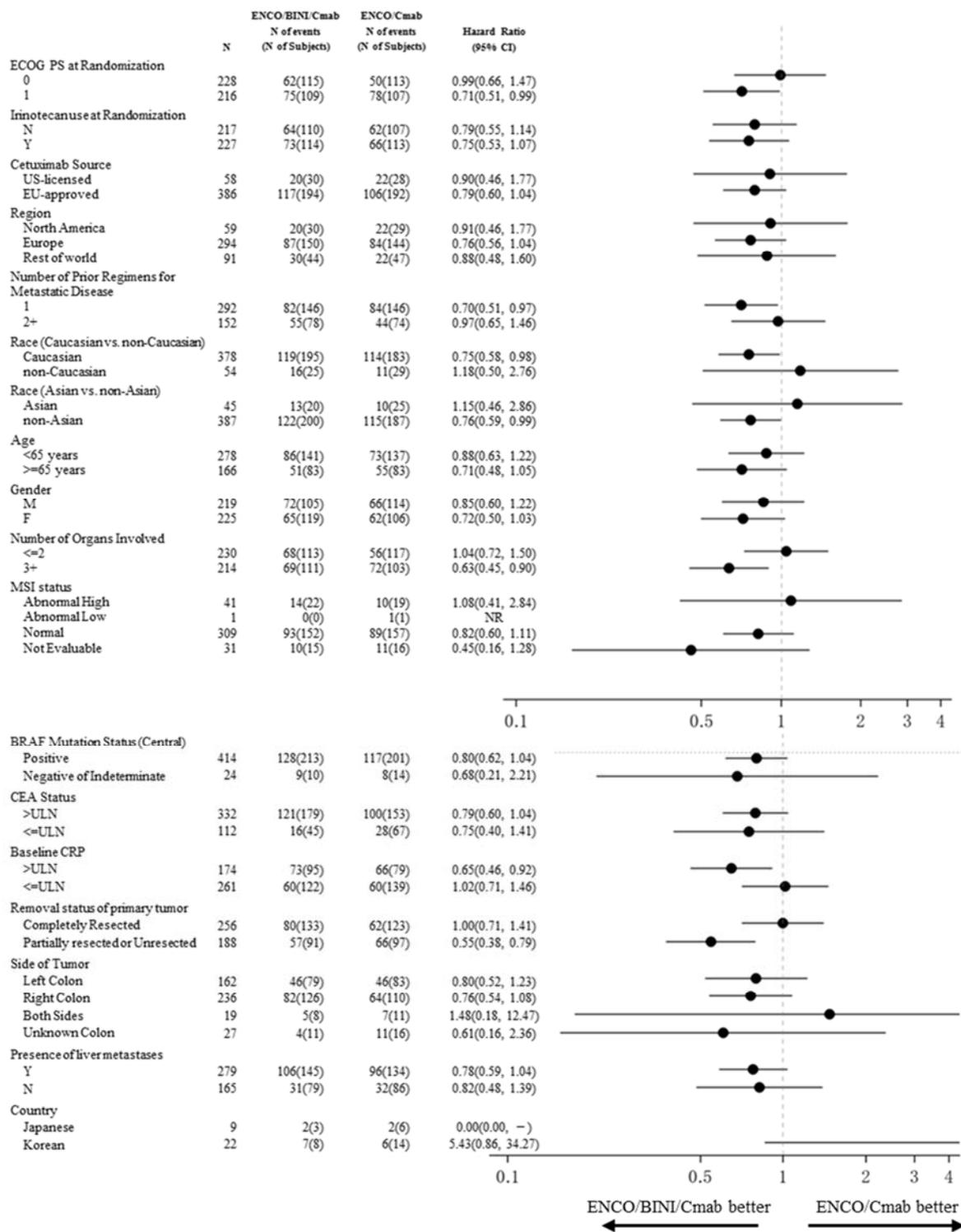


図9 5つの患者背景因子で調整したOSの部分集団解析の結果 (ENCO/BINI/Cmab群とENCO/Cmab群との比較)

以上の探索的な解析に基づき、ENCO/Cmab投与に対するENCO/BINI/Cmab投与の臨床的有用性について結論付けることは困難であるものの、(i) ENCO/BINI/Cmab投与について、既存治療に対する臨床的有用性が示されており、全体集団及び部分集団において一貫してENCO/Cmab投与に対するOSの延長傾向が示唆されていること、及び(ii) ECOG PS 1、転移臓器数 ≥ 3 、CRP値 > 1 mg/dL、原発巣が未切除又は不完全切除の集団において、ENCO/Cmab投与と比較して高い治療効果が示唆されているこ

とを考慮すると、ENCO/BINI/Cmab 投与を治療選択肢として提供した上で、医療現場において、上記の部分集団解析の結果を参考として、個々の患者の全身状態や病状等に応じて治療法を選択することが適切であると考えます。また、安全性の観点からは、ENCO/BINI/Cmab 群で下痢、嘔吐、貧血等の発現率が高く、ENCO/Cmab 群で頭痛、関節痛、筋骨格痛、メラノサイト母斑等の皮膚関連有害事象、二次性皮膚悪性腫瘍等の発現率が高い傾向が認められたことを踏まえると、ENCO/BINI/Cmab 投与と ENCO/Cmab 投与の選択に際しては、各治療法の安全性プロファイルの差異及び個々の患者における有害事象の発現状況を考慮すべきであると考えます。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提示された探索的な解析結果に基づき、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の使い分けについて結論付けることは困難であると考えられるものの、調整に用いられた5つの患者背景因子は一般的に進行・再発の結腸・直腸癌の予後因子と考えられていることから（J Natl Cancer Inst 2018; 110: 638-48 等）、当該因子で調整した結果に基づき、ENCO/BINI/Cmab 投与と ENCO/Cmab 投与の有効性を比較すること、及び当該比較結果を踏まえた両治療法の使い分けに係る申請者の説明については一定の理解が可能である。ただし、上記の解析結果を含む BEACON CRC 試験の成績の詳細については、資材等を用いて医療現場に情報提供するとともに、関連学会の最新の見解も踏まえ、患者の状態に応じて、ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の適切な選択が行われるよう努める必要がある。その上で、ENCO/BINI/Cmab 投与と ENCO/Cmab 投与の使い分けに関する情報を製造販売後も積極的に収集し、使い分けに資するさらなる情報を医療現場に早期に周知する必要があると判断した。

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

<ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の効能・効果について>

機構は、審査報告(1)の「7.R.4.2 ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の効能・効果について」及び「7.R.4.3 BRAF 遺伝子変異の検査について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、ENCO 及び BINI の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**BRAF** 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 「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。
- 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

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.4.1 ENCO/BINI/Cmab 投与及び ENCO/Cmab 投与の臨床的位置付けについて」及び「7.R.5.1 ENCO 及び BINI の用法・用量について」の項における検討の結果、すべての患者に対し ENCO/BINI/Cmab 投与を推奨する根拠は乏しいと考えることから、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師が個々の患者の状態に応じて ENCO/BINI/Cmab 投与又は ENCO/Cmab 投与のいずれかを選択した上で、治療を開始することが適切であると判断した。したがって、ENCO 及び BINI の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、以下のとおり設定することが適切であると判断した。

なお、副作用発現時の ENCO 及び BINI の用量調節基準については、審査報告(1)の「7.R.5.2 ENCO 及び BINI の用量調節について」の項における検討の結果、申請どおり BEACON CRC 試験における設定に基づき、ENCO 及び BINI それぞれの休薬・減量・中止の目安を設定することが適切であると判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
ENCO	Cmab との併用、又は BINI 及び Cmab との併用において、通常、成人には ENCO として 300 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。	<ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の ENCO の休薬・減量・中止の目安について BINI 及び Cmab との併用において、BINI 及び Cmab の両剤を休薬又は中止した場合には、ENCO をそれぞれ休薬又は中止すること。 Cmab との併用において、Cmab を休薬又は中止した場合には、ENCO をそれぞれ休薬又は中止すること。 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
BINI	ENCO 及び Cmab 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。	<ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の BINI の休薬・減量・中止の目安について 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により概ね支持された。

機構は、「1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項に記載した専門協議における議論を踏まえ、ENCO 及び BINI の用法・用量に関連する注意の項を以下のように変更し設定することが適切であると判断した。

<ENCO>

- 副作用発現時の ENCO の休薬・減量・中止の目安について
- BINI 及び Cmab との併用において、BINI 及び Cmab の両剤を休薬又は中止した場合には、ENCO をそれぞれ休薬又は中止すること。
- Cmab との併用において、Cmab を休薬又は中止した場合には、ENCO をそれぞれ休薬又は中止すること。
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、BINI の併用の必要性を判断すること。

<BINI>

- 副作用発現時の BINI の休薬・減量・中止の目安について
- 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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する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、製造販売後の使用実態下における ENCO/BINI/Cmab 投与時の安全性等を検討することを目的として、ENCO/BINI/Cmab 投与を受けた *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、調査予定症例数を 150 例、観察期間を 6 カ月間とする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、ENCO/BINI/Cmab 投与又は ENCO/Cmab 投与を受けた *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性情報等を適切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。

- 治療法ごとの安全性情報等を適切に収集・解析することが可能な調査計画とする必要がある。
- 本調査の安全性検討事項については、申請者が計画した内容で差し支えない。
- 本調査の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べきと考える事象の BEACON CRC 試験の各投与群における発現状況を考慮した上で、ENCO/BINI/Cmab 投与を受けた患者と ENCO/Cmab 投与を受けた患者ごとにそれぞれ設定する必要がある。

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、「1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討結果及び上記の議論を踏まえ、治療法ごとの有効性に関する情報の収集も含め、本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。

- 本調査の目的について、製造販売後の使用実態下における ENCO/BINI/Cmab 投与又は ENCO/Cmab 投与の有効性及び安全性に係る情報を収集・解析することとし、治療法ごとに安全性検討事項、調査予定症例数及び観察期間、並びに有効性に関する検討事項を設定する計画とする。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、BEACON CRC 試験の ENCO/BINI/Cmab 群又は ENCO/Cmab 群における本調査の安全性検討事項に設定する事象の発現状況及び有効性（OS 及び抗腫瘍効果）の評価が可能となる症例数及び評価期間を考慮し、ENCO/BINI/Cmab 投与を受けた患者では 150 例及び 12 カ月間、ENCO/Cmab 投与を受けた患者では 70 例及び 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 19 及び 20 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 21 及び 22 に示す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を実施することが適切と判断した。

表 19 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
<ul style="list-style-type: none"> 皮膚悪性腫瘍 眼障害 手掌・足底発赤知覚不全症候群 	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍 心機能障害 高血圧 横紋筋融解症 肝機能障害 出血 ILD 腎機能障害 QT 延長 CYP3A 阻害剤併用時の薬物相互作用 胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する治療法ごとの有効性		

下線：今般追加する検討事項

表 20 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
<ul style="list-style-type: none"> 心機能障害 高血圧 横紋筋融解症 肝機能障害 眼障害 出血 	<ul style="list-style-type: none"> ILD 静脈血栓塞栓症 腎機能障害 QT 延長 肝障害患者における安全性 胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性		

下線：今般追加する検討事項

表 21 ENCO 及び 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
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした特定使用成績調査 (全例調査) がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査 製造販売後臨床試験 (ONO-7702/7703-02E 試験*の継続試験) 	<ul style="list-style-type: none"> がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資料の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動、*：BEACON CRC 試験を主たる治験とする人道的見地から実施される治験

表 22 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における ENCO/BINI/Cmab 投与又は ENCO/Cmab 投与時の治療法ごとの有効性及び安全性について検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	ENCO/BINI/Cmab 投与又は ENCO/Cmab 投与を受けたがん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者
観察期間	12 カ月間
調査予定症例数	ENCO/BINI/Cmab 投与の患者：150 例 ENCO/Cmab 投与の患者：70 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 有効性に関する検討事項：使用実態下におけるがん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する治療法ごとの有効性（OS 及び抗腫瘍効果） 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、BINI 及び Cmab の投与状況、治療法（ENCO/BINI/Cmab 投与又は ENCO/Cmab 投与）の選択理由、併用薬等

*：ENCO/BINI/Cmab 投与を受けた患者においてのみ安全性検討事項として設定した事象。

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と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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本一変申請は希少疾病用医薬品として承認された新有効成分含有医薬品に対する希少疾病用医薬品に指定されていない効能・効果等の追加に係るものであることから、本一変申請に係る再審査期間は 5 年 10 カ月と設定することが適切と判断する。

（ビラフトビカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg）

[効能・効果]（下線部追加）

○BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

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

[用法・用量]（下線部追加）

< BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 >

ビニメチニブとの併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 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。

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

セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用、又はビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはエンコラフェニブとして 300 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]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警 告]（変更なし）

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] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

<効能共通>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**BRAF** 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器薬を用いること。
- 「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。

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

- 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

<**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫>

- 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。
- 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。ピ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。

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段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1段階減量して投与。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段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。7 日以内に回復し再開する場合、1段階減量して投与。7 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。14 日以内に回復し再開する場合、同量で投与。14 日超で回復し再開する場合、1段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及び Grade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3-4（血清クレアチニン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1段階減量して投与。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段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 2	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与することを考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。ただし、再発を繰り返す場合、1段階減量して投与又は投与中止することも考慮。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。28 日以内に回復し再開する場合、1段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※2：Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

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

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

4. ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、ビニメチニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）の両剤を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。
5. セツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、セツキシマブ（遺伝子組換え）を休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。
6. 併用する他の抗悪性腫瘍剤の選択に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、関連学会の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態に応じて、ビニメチニブの併用の必要性を判断すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

<u>減量レベル※3</u>	<u>投与量</u>
<u>通常投与量</u>	<u>300 mg QD</u>
<u>1段階減量</u>	<u>225 mg QD</u>
<u>2段階減量</u>	<u>150 mg QD</u>
<u>3段階減量</u>	<u>投与中止</u>

※3：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

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※4	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は1段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。21 日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。7 日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。7 日以内で回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。14 日以内で回復し再開する場合、同量で投与。14 日超で回復し再開する場合、1段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及び Grade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3-4（血清クレアチニン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与。21 日以内で回復しない場合、投与中止。
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段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Grade 2	14 日を超えて継続する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与することを考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。ただし、再発を繰り返す場合、1段階減量して投与又は投与中止することも考慮。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。21 日以内で回復し再開する場合、1段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※4：Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

(メクトビ錠 15 mg)

[効能・効果] (下線部追加)

○BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫

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

[用法・用量] (下線部追加)

＜BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫＞

エンコラフェニブとの併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回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。

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

エンコラフェニブ及びセツキシマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはビニメチニブとして1回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]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

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] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

＜効能共通＞

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**BRAF** 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器薬を用いること。
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。

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

4. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

＜BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫＞

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。

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 段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。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 段階減量して投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。7 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。7 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及び Grade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3（筋症状又はクレアチニン上昇を伴う場合）及び Grade 4	Grade 1 以下に回復するまで休薬。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。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 段階減量して投与。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 段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に 1 段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。28 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※2：Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

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

3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。
4. エンコラフェニブを休薬又は中止した場合には、本剤をそれぞれ休薬又は中止すること。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※3	投与量
通常投与量	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

※3：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

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※4	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は1段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内に回復し再開する場合、1段階減量して投与。21 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。14 日以内に回復し再開する場合、同量で投与。14 日超で回復し再開する場合、1段階減量して投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴う場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。7 日以内に回復し再開する場合、1段階減量して投与。7 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1段階減量して投与。
	Grade 3（血清ビリルビン上昇を伴う場合）及び Grade 4	投与中止。
血清 CK 上昇	Grade 3（筋症状又はクレアチニン上昇を伴う場合）及び Grade 4	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内に回復し再開する場合、1段階減量して投与。21 日以内に回復しない場合、投与中止。
駆出率減少	左室駆出率が投与前より 10% 以上減少、又は正常下限を下回る場合	回復するまで休薬。21 日以内に回復し再開する場合、1段階減量して投与。21 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 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段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量で投与。ただし、再発した場合、休薬し回復後に1段階減量して投与。
	Grade 4	投与中止。
上記以外の副作用	Grade 2	Grade 2 が継続する場合、休薬又は減量を考慮。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮。21 日以内に回復し再開する場合、1段階減量して投与することを考慮。
	Grade 4	投与中止。

※4：Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AFL	aflibercept beta (genetical recombination)	アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)
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
BICR	blinded independent central review	盲検下での独立中央効果評価
BID	bis in die	1日2回
BINI	binimetinib	ビニメチニブ
BINI/Cmab		BINI と Cmab との併用
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リンが他のアミノ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リンがグルタミン酸に置換された変異
BV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
CI	confidence interval	信頼区間
CK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
Cmab	cetuximab (genetical recombination)	セツキシマブ (遺伝子組換え)
CMC	carboxymethylcellulose	カルボキシメチルセルロース
CR	complete response	完全奏効
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ENCO	encorafenib	エンコラフェニブ
ENCO/BINI		ENCO と BINI との併用
ENCO/BINI/Cmab		ENCO、BINI 及び Cmab の併用
ENCO/Cmab		ENCO と Cmab との併用
ENCO/Cmab/alpelisib		ENCO、Cmab 及び alpelisib の併用
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FOLFIRI		5-FU、LV 及び IRI の併用
FOLFIRI/AFL		FOLFIRI と AFL との併用
FOLFIRI/BV		FOLFIRI と BV との併用
FOLFIRI/Cmab		FOLFIRI と Cmab との併用
FOLFIRI/RAM		FOLFIRI と RAM との併用
FTD/TPI	trifluridine/tipiracil hydrochloride	トリフルリジンとチピラシル塩酸塩との配合剤
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
IC	investigator's choice	治験担当医師により選択された治療薬
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会

ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRI	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
IRI/Cmab		IRI と Cmab との併用
KRAS 遺伝子		v-Ki-ras2 Kirsten ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ遺伝子
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
LV		ホリナート
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
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
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCCN ガイドライン (結腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer	
NCCN ガイドライン (直腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer	
NE	not evaluable	評価不能
NRAS 遺伝子		神経芽細胞腫ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ遺伝子
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PI3K	phosphoinositide 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PK	pharmacokinetics	薬物動態
Pmab	panitumumab (genetical recombination)	パニツムマブ (遺伝子組換え)
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
QD	quaque die	1日1回
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QW	quaque a week	1週間間隔
RAF	RAF proto-oncogene serine/threonine- protein kinase	マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ
RAM	ramucirumab (genetical recombination)	ラムシルマブ (遺伝子組換え)
RAS	rat sarcoma viral oncogene homologue	ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ遺伝子
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RES	response efficacy set	奏効評価対象集団
RP2D	recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相試験推奨用量
SD	stable disease	安定
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請

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		大腸癌治療ガイドライン医師用 大腸癌研究会編
レゴラフェニブ		レゴラフェニブ水和物
BEACON CRC 試験		ARRAY-818-302 試験
B2301 試験		CMEK162B2301 試験
X1101 試験		CMEK162X1101 試験
X2101 試験		CLGX818X2101 試験
X2103 試験		CLGX818X2103 試験
X2110 試験		CMEK162X2110 試験
162-111 試験		ARRAY-162-111 試験