

審査報告書

令和6年4月11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5年5月31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] なし
[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根治切除不能な甲状腺癌及び **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌に対するエンコラフェニブとビニメチニブと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
- がん化学療法後に増悪した **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌
- BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

（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、がん化学療法後に増悪した **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉
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。

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。

① [販 売 名]	ビラフトビカプセル 50 mg、同カプセル 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]	令和 5 年 5 月 31 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にエンコラフェニブ 50 mg 又は 75 mg を含有するカプセル剤
[申請時の効能・効果]	○ <i>BRAF</i> 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 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○ <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌

〔申請時の用法・用量〕 〈*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根治切除不能な甲状腺癌〉

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。

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 5 年 5 月 31 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]	○ <i>BRAF</i> 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 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○ <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] 〈*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根治切除不能な甲状腺癌〉

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)

[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	3
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	4
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	4
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	19
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	20

[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、本邦において甲状腺癌の約 37～68%に認められると報告されている（J Clin Oncol 2015; 33: 42-50、World J Surg 2014; 38: 679-87 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; 17: 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、2019 年 1 月に「*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫」、2020 年 11 月に「がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌に対する ENCO/BINI 投与の臨床開発として、申請者により、2021 年 2 月から VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応の *BRAF* V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（03 試験）が実施された。

なお、2024 年 1 月時点において、*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌に対する ENCO/BINI 投与が承認されている国又は地域はない。

今般、03 試験を主要な試験成績として、*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌に係る効能・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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」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。

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。

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。また、新たな「臨床薬理試験に関する資料」として 03 試験成績が提出され、機構は、当該試験成績に基づく ENCO 及び BINI の PK 等に関する申請者の説明について、初回承認時に評価済みの内容と相違ないと判断した。

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 1 に示す試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	03	II	VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者	22	ENCO 450 mg を QD 及び BINI 45 mg を BID 経口投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。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。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.2-1：03 試験＜2021 年 2 月～実施中〔データカットオフ日：2022 年 10 月 26 日〕＞）

VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応¹⁾ の BRAF V600²⁾ 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者³⁾（目標症例数：19 例以上⁴⁾、うち、甲状腺未分化癌 4 例以上⁵⁾）を対象に、ENCO/BINI 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 10 施設で実施された。

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

03 試験に登録された 22 例（分化型甲状腺癌（いずれも乳頭癌）17 例、甲状腺未分化癌 5 例）全例に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

03 試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率とされた。

¹⁾ 1 剤以上の VEGFR-TKI（レンパチニブ、ソラフェニブ、バンデタニブ等）に対して不応若しくは不耐となった、又は VEGFR-TKI による治療が不適応と判断された患者が対象とされた。また、VEGFR-TKI による治療が不適応の分化型甲状腺癌患者では、放射性ヨウ素による治療歴がある、又はヨウ素の取込みが認められず放射性ヨウ素による治療に不適応であることが必須とされた。

²⁾ 中央検査機関において、腫瘍組織検体を用いた PCR 法又は血液検体を用いた NGS 法により BRAF V600 変異を有することが確認された患者が登録された。登録された患者の BRAF V600 変異の内訳は、BRAF V600E 変異 22 例（分化型甲状腺癌 17 例及び甲状腺未分化癌 5 例）であった。

³⁾ 甲状腺癌のすべての病理組織型の患者が対象とされた。

⁴⁾ 03 試験の対象患者に対する標準的治療が確立していないことを考慮し、プラセボの奏効率を想定して閾値奏効率は 5% とされた。また、試験計画当時の NCCN ガイドライン（v.2.2019）において、BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌に対して推奨されていたベムラフェニブ、ダブラフェニブ等の奏効率を参考に、期待奏効率は 40% とされた。当該仮定において、奏効率の 95%CI の下限が閾値奏効率を上回る確率を 90% 以上確保するために必要な症例数は 15 例と算出されたことから、脱落例を考慮し目標症例数は 19 例以上と設定された。

⁵⁾ 甲状腺未分化癌について、閾値奏効率 5%、期待奏効率 40% と仮定した場合に、1 例以上に奏効が認められる確率を 85% 以上確保するために必要な症例数として、目標症例数は 4 例以上と設定された。

有効性について、主要評価項目とされた奏効率の結果は表 2 のとおりであり、奏効率の 95%CI の下限値は、事前に設定された閾値 (5%)⁴⁾ を上回った (2022 年 10 月 26 日データカットオフ)。

表 2 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、有効性解析対象、独立中央判定、2022 年 10 月 26 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	22 例
CR	0
PR	12 (54.5)
SD	10 (45.5)
PD	0
NE	0
奏効 (CR+PR)	12
(奏効率 [95%CI*] (%))	(54.5 [32.2, 75.6])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、2/22 例 (9.1%) に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者に対して、ENCO/BINI 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.1.1 対象患者について

申請者は、03 試験の対象患者を VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応の *BRAF* V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者と設定した理由について、以下のように説明している。

甲状腺癌は、濾胞上皮細胞由来の分化型甲状腺癌及び甲状腺未分化癌、並びに傍濾胞細胞由来の甲状腺髄様癌に大別され、分化型甲状腺癌はさらに乳頭癌、濾胞癌、低分化癌に分けられる。下記の理由等から、いずれの病理組織型においても、癌の発生・進展において *BRAF* を含む MAPK 経路の活性化が寄与している可能性があり、*BRAF* V600 変異の寄与が示唆されるため、病理組織型にかかわらず ENCO/BINI 投与が有効である可能性があると考えたことから、03 試験の対象患者として *BRAF* V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者を設定した。

- *BRAF* V600 変異は、*BRAF* を介したシグナル伝達経路を恒常的に活性化すると考えられており (Endocr Relat Cancer 2019; 26: R319-44)、甲状腺濾胞細胞に *BRAF* V600 変異タンパクを発現させたトランスジェニックマウスにおいて、乳頭癌及び低分化癌等の形成が認められたこと (Cancer Res 2005; 65: 4238-45、Proc Natl Acad Sci USA 2014; 111: E1600-9)
- 濾胞癌及び甲状腺髄様癌における *BRAF* V600 変異の寄与については明確ではないものの、濾胞癌の 1.4%に *BRAF* V600E 変異が認められた旨の報告があること (Ann Surg 2007; 246: 466-71)。また、甲状腺髄様癌では *BRAF* V600 変異の頻度に関する報告はないものの、*BRAF* V600 変異を有する症例の報告があること (Case Rep Endocrinol; 2020: 2020; 7641940、J Korean Med Sci; 2014; 29: 1054-60)
- ENCO/BINI 投与により、*BRAF* V600 変異を有する悪性腫瘍に対する腫瘍増殖抑制作用が確認されていること (「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」等参照)

また、下記の理由から、03 試験の対象患者として VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応の患者を設定した。

- 根治切除不能な分化型甲状腺癌及び根治切除不能な甲状腺髄様癌に対して、本邦ではソラフェニブ、レンバチニブ及びバンデタニブが、それぞれ検証的試験の成績に基づき承認されており（「平成 26 年 5 月 15 日付け審査報告書 ネクサバール錠 200 mg」、「平成 27 年 1 月 9 日付け審査報告書 レンビマカプセル 4 mg、同カプセル 10 mg」、「平成 27 年 7 月 23 日付け審査報告書 カプレルサ錠 100 mg」参照）、甲状腺腫瘍診療ガイドラインにおいて、*BRAF* 遺伝子変異の有無にかかわらず当該 VEGFR-TKI による治療が推奨されていたこと
- 根治切除不能な甲状腺未分化癌に対して、本邦ではレンバチニブが国内第Ⅱ相試験の成績に基づき承認されていたこと（「平成 27 年 1 月 9 日付け審査報告書 レンビマカプセル 4 mg、同カプセル 10 mg」参照）
- 03 試験の計画当時、上記の VEGFR-TKI に不応又は不耐となった根治切除不能な甲状腺癌において、いずれの病理組織型の患者に対しても標準的な治療法は確立していなかったこと
- VEGFR-TKI の有害事象として高血圧、創傷治癒遅延及び出血が認められていることから、高血圧の合併症を有する患者や、周囲臓器・血管・皮膚への腫瘍浸潤による瘻孔形成や出血のリスクを有する患者では VEGFR-TKI の投与が不適応と判断される場合があり⁶⁾、当該患者に対する標準的な治療法はないこと

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 有効性の評価項目及び有効性の評価結果について

申請者は、03 試験の主要評価項目及び VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応の *BRAF* V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者に対する ENCO/BINI 投与の有効性について、以下のように説明している。

03 試験の対象患者において奏効が得られることは、腫瘍の縮小によって腫瘍関連症状が改善されることによる生活の質の維持が期待でき、臨床的意義があると考えたこと等から、03 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。また、主要評価項目の閾値について、03 試験の対象患者における標準的治療は確立していないことから、プラセボの奏効率を想定して 5%と設定した。

03 試験において、主要評価項目とされた独立中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 54.5 [32.2, 75.6] であった（7.1.1.1 参照）。独立中央判定による奏効期間⁷⁾の中央値 [最小値、最大値] (カ月) は、未達 [1.9, 16.2] であった（2022 年 10 月 26 日データカットオフ）。また、独立中央判定による標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化率は図 1 のとおりであった。

⁶⁾ 03 試験において VEGFR-TKI による治療が不適応と判断された患者は分化型甲状腺癌及び甲状腺未分化癌各 1 例であり、理由はそれぞれ腫瘍の頸部食道浸潤を有していたため及び高血圧を合併していたためであった。

⁷⁾ 奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。PD 又は死亡のイベントが認められない場合、及び PD 又は死亡のイベントが認められる前に後治療が行われた場合には、最終の画像評価時点で打ち切りとされた。

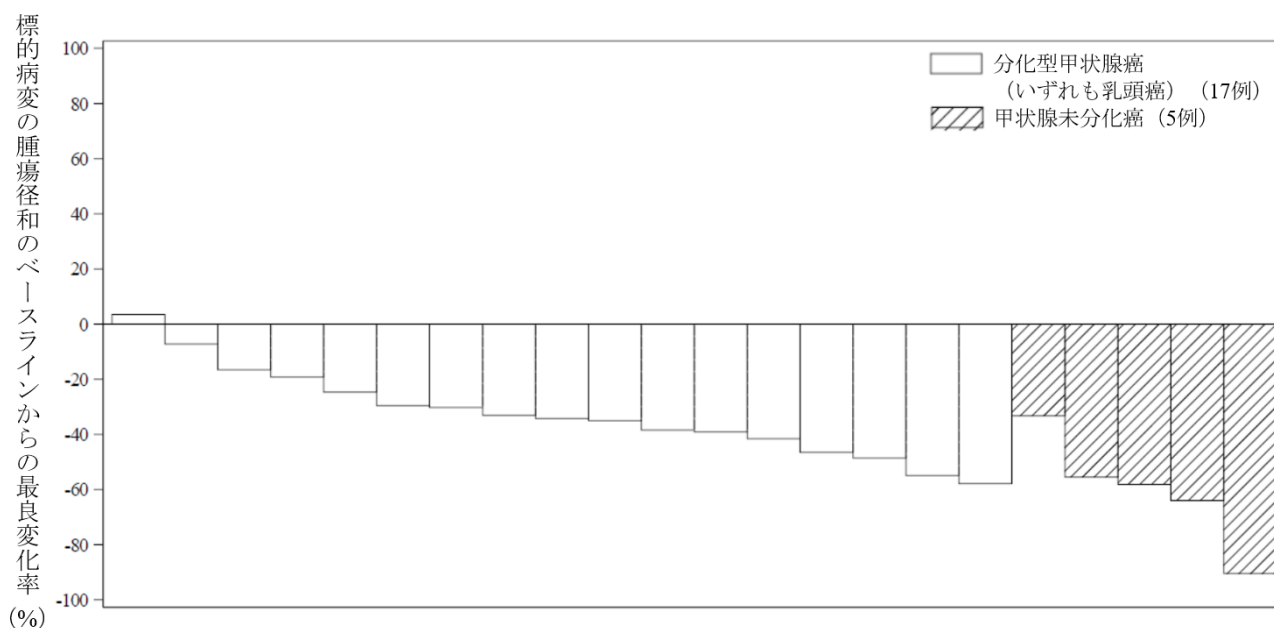


図1 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化率
(RECIST ver.1.1、有効性解析対象、独立中央判定、2022年10月26日データカットオフ)

03試験に組み入れられた病理組織型別の奏効率の結果は、表3のとおりであった。また、分化型甲状腺癌患者及び甲状腺未分化癌患者における独立中央判定による奏効期間⁷⁾の中央値〔最小値、最大値〕(カ月)は、それぞれ未達〔1.9, 16.2〕及び未達〔3.7, 10.2〕であった(2022年10月26日データカットオフ)。03試験の対象患者においては標準的治療が確立していないことを考慮すると、得られた奏効率の結果には臨床的意義があると考ええる。

表3 組織型別の最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、有効性解析対象、独立中央判定、2022年10月26日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	分化型甲状腺癌 (いずれも乳頭癌) 17例	甲状腺未分化癌 5例
CR	0	0
PR	8 (47.1)	4 (80.0)
SD	9 (52.9)	1 (20.0)
PD	0	0
NE	0	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	8 (47.1 [23.0, 72.2])	4 (80.0 [28.4, 99.5])

* : Clopper-Pearson 法

03試験において、濾胞癌、低分化癌及び甲状腺髄様癌の患者は組み入れられておらず、当該病理組織型の患者に対する ENCO/BINI 投与の経験はないものの、下記の理由から、当該病理組織型の患者に対しても ENCO/BINI 投与の有効性は期待できると考える。

- 海外第Ⅱ相試験において、類薬であるダブラフェニブとトラメチニブとの併用投与により、BRAF V600E 変異を有する根治切除不能な低分化癌患者において PR が認められた旨が報告されていること (Thyroid 2022; 32: 1184-92)

- BRAF V600 変異は、当該変異を有する腫瘍において MAPK 経路を活性化することにより、腫瘍の増殖に寄与している可能性があり、ENCO/BINI 投与により BRAF V600 変異に起因する細胞増殖シグナルを阻害できると考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

BRAF V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者における真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、03 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における ENCO/BINI 投与の延命効果に関して評価することは困難であると考えます。しかしながら、ENCO/BINI 投与の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、03 試験の結果等から、VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者に対する ENCO/BINI 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2 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、VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者に対する ENCO/BINI 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等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、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び腫瘍崩壊症候群）（「令和 2 年 10 月 21 日付け審査報告書 ビラフトビカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」、「令和 2 年 10 月 21 日付け審査報告書 メクトビ錠 15 mg」等参照）であり、ENCO/BINI 投与にあたっては、これらの有害事象の発現に特に注意する必要があると考える。

また、機構は、ENCO/BINI 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意す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 又は BINI の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者においても ENCO/BINI 投与は忍容可能と判断した。

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、03 試験において認められた安全性情報を基に、ENCO/BINI 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。

03 試験における安全性の概要は表 4 のとおりであった。

表 4 安全性の概要（安全性解析対象、2022 年 10 月 26 日データカットオフ）	
	例数（％）
	22 例
全有害事象	22（100）
Grade 3 以上の有害事象	6（27.3）
死亡に至った有害事象	0
重篤な有害事象	1（4.5）
投与中止に至った有害事象	4（18.2）
休薬に至った有害事象	18（81.8）
減量に至った有害事象	3（13.6）

03 試験において、発現率が 20%以上の有害事象、並びに発現率が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は表 5 のとおりであった。発現率が 5%以上の死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 5 発現率が高かった*1有害事象

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)
22 例	
全有害事象	
悪心	10 (45.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (27.3)
関節痛	6 (27.3)
食欲減退	6 (27.3)
下痢	5 (22.7)
嘔吐	5 (22.7)
漿液性網膜剥離	5 (22.7)
疲労	5 (22.7)
発熱	5 (22.7)
Grade 3 以上の有害事象	
リパーゼ増加	4 (18.2)
好中球数減少	2 (9.1)
投与中止に至った有害事象*2	
駆出率減少	3 (13.6)
休薬に至った有害事象*2	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (18.2)
COVID-19	4 (18.2)
リパーゼ増加	3 (13.6)
筋肉痛	3 (13.6)
発疹	3 (13.6)
漿液性網膜剥離	3 (13.6)
関節痛	2 (9.1)
疲労	2 (9.1)
感染	2 (9.1)
黄斑浮腫	2 (9.1)
悪心	2 (9.1)
食欲減退	2 (9.1)

*1：全有害事象は発現率が 20%以上の有害事象、それ以外は発現率が 5%以上の有害事象を記載した、*2：いずれかの治験薬（ENCO 又は BINI）の投与中止又は休薬に至った有害事象

また、申請者は、VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者（03 試験）と、既承認の効能・効果のうち 03 試験と用法・用量が同一の 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。

03 試験及び B2301 試験の ENCO/BINI 群における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 6 のとおりであった。

表 6 03 試験及び B2301 試験の安全性の概要*1

	例数 (%)	
	03 試験	B2301 試験 ENCO/BINI 群
	22 例	192 例
全有害事象	22 (100)	189 (98.4)
Grade 3 以上の有害事象	6 (27.3)	111 (57.8)
死亡に至った有害事象	0	9 (4.7)
重篤な有害事象	1 (4.5)	66 (34.4)
投与中止に至った有害事象*2	4 (18.2)	24 (12.5)
休薬に至った有害事象*2	18 (81.8)	88 (45.8)
減量に至った有害事象*2	3 (13.6)	22 (11.5)

*1：03 試験では治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内に発現又は増悪した事象、B2301 試験では治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内に発現又は増悪した事象が集計された、*2:いずれかの治験薬(ENCO 又は BINI) の投与中止、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、03 試験で発現率が高かった有害事象は表 7 のとおりであった。B2301 試験の ENCO/BINI 群と比較して、03 試験で発現率が高かった有害事象が認められたものの、大部分は Grade 2 以下であり、ENCO 又は BINI の休薬等により管理可能であった。B2301 試験の ENCO/BINI 群と比較して、03 試験で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象としてリパーゼ増加が認められたものの、既知の有害事象であり、リパーゼ増加に伴う膵炎は認められなかった。B2301 試験の ENCO/BINI 群と比較して、03 試験で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 7 B2301 試験と比較して 03 試験で発現率が高かった*1 有害事象*2

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	03 試験 22 例	B2301 試験 ENCO/BINI 群 192 例
全 Grade の有害事象		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (27.3)	13 (6.8)
食欲減退	6 (27.3)	16 (8.3)
漿液性網膜剥離*4	5 (22.7)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (18.2)	3 (1.6)
黄斑浮腫	4 (18.2)	11 (5.7)
血中クレアチニン増加	4 (18.2)	12 (6.3)
リパーゼ増加	4 (18.2)	4 (2.1)
COVID-19*4	4 (18.2)	0
好中球数減少*5	3 (13.6)	2 (1.0)
口内炎	3 (13.6)	4 (2.1)
甲状腺機能低下症	3 (13.6)	2 (1.0)
Grade 3 以上の有害事象		
リパーゼ増加	4 (18.2)	3 (1.6)
好中球数減少*5	2 (9.1)	0
投与中止に至った有害事象*3		
駆出率減少	3 (13.6)	0
休薬に至った有害事象*3		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (18.2)	1 (0.5)
COVID-19*4	4 (18.2)	0
発疹	3 (13.6)	2 (1.0)
漿液性網膜剥離*4	3 (13.6)	0
リパーゼ増加	3 (13.6)	3 (1.6)
筋肉痛	3 (13.6)	1 (0.5)
黄斑浮腫	2 (9.1)	2 (1.0)
感染	2 (9.1)	1 (0.5)
関節痛	2 (9.1)	3 (1.6)
疲労	2 (9.1)	3 (1.6)
食欲減退	2 (9.1)	1 (0.5)

*1：全有害事象は 10%以上、それ以外は 5%以上発現率が高かった有害事象を記載した、*2：03 試験では治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内に発現又は増悪した事象、B2301 試験では治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内に発現又は増悪した事象が集計された、*3：いずれかの治験薬（ENCO 又は BINI）の投与中止又は休薬に至った有害事象、*4：B2301 試験で用いられた MedDRA ver.19.0 では当該 PT が設定されていなかった、*5：全 Grade の好中球減少症は、03 試験で 0 例、B2301 試験で 5/192 例（2.6%）、Grade 3 以上の好中球減少症は、03 試験で 0 例、B2301 試験で 2/192 例（1.0%）に認められた「平成 30 年 11 月 19 日付け審査報告書 ビラフトビカブセル 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）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

03 試験において認められた有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等については、ENCO/BINI 投与時に注意する必要があるものの、大部分は既知の有害事象であり、ENCO 又は BINI の休薬・減量等により管理可能であった。また、03 試験において、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を対象とした B2301 試験と比較して、重篤な有害事象等の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったことを考慮すると、引き続き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 又は BINI の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応の *BRAF* V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者においても ENCO/BINI 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、ENCO 及び BINI の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

効能・効果（下線部追記）	効能・効果に関連する注意（下線部追記、取消線部削除）
<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫	〈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、<i>BRAF</i> 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。
がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	〈<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫、がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉 「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。
<u><i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌</u>	〈がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉 - 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。 〈<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌〉 - 放射性ヨウ素による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。 - 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 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 の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果（下線部追記）	効能・効果に関連する注意（下線部追記、取消線部削除）
<u><i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫</u>	〈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、<i>BRAF</i> 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。
がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	〈<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉 「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 <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌	〈がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉 「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。
<u><i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌</u>	〈がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌〉 - 放射性ヨウ素による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。 - 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

7.R.3.1 ENCO/BINI 投与の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な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いて、がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌及び *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌に対する ENCO/BINI 投与に関する記載は認められなかった。

申請者は、ENCO/BINI 投与の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

03 試験の対象患者に対する標準的な治療法は確立していないことに加え、03 試験において示された ENCO/BINI 投与の有効性及び安全性の結果（7.R.1 及び 7.R.2 参照）を考慮すると、ENCO/BINI 投与は、03 試験に組み入れられなかった病理組織型（7.R.1.2 参照）も含め、VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応の *BRAF* V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

VEGFR-TKI による治療歴のない、かつ当該治療の適応となる *BRAF* V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌に対する ENCO/BINI 投与の臨床的位置付けについて、病理組織型ごとにそれぞれ下記のように考える。

- 甲状腺未分化癌：03 試験で認められた有効性の大きさ（7.R.1.2 参照）及び既存治療であるレンバチニブの有効性⁸⁾を考慮すると、VEGFR-TKI による治療歴のない、かつ当該治療の適応となる *BRAF* V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌患者に対しても ENCO/BINI 投与の有効性は期待

⁸⁾ 根治切除不能な甲状腺未分化癌患者を対象としたレンバチニブの第Ⅱ相試験において、奏効率は 2.9～24%と報告されている（Future Oncol 2019; 15: 717-26 等）。

でき、以下の点も踏まえ、VEGFR-TKI による治療の適応の有無に関わらず、治療選択肢として位置付けられる。

- 甲状腺未分化癌の診断からの生存期間中央値は 3～4 カ月、1 年生存率は 18～20%と報告されており（World J Surg 2012; 36: 1247-54 等）、非常に予後不良な組織型であること
- 甲状腺未分化癌は急速に頸動脈・静脈への腫瘍浸潤をきたすことがあり、有害事象として瘻孔形成及び出血を発現する可能性のある VEGFR-TKI とは安全性プロファイルの異なる ENCO/BINI 投与を選択できることには臨床的意義があると考えること
- 乳頭癌：既存治療であるレンバチニブ及びソラフェニブがいずれも検証的試験の成績に基づき承認されていることを考慮すると、ENCO/BINI 投与は積極的には推奨されないものの、既存治療との有効性及び安全性プロファイルの差異を考慮して治療選択肢とすることは許容される。
- 濾胞癌、低分化癌及び甲状腺髄様癌：03 試験には当該病理組織型の患者が組み入れられなかったこと、既存治療であるレンバチニブ、ソラフェニブ及びバンデタニブが検証的試験の成績に基づき承認されていること等を考慮すると、積極的には推奨されないものの、BRAF V600 変異を有する腫瘍に対して ENCO/BINI 投与の有効性は期待でき、既存治療との安全性プロファイルの差異を考慮して治療選択肢とすることは許容される。

以上より、VEGFR-TKI による治療歴の有無及び病理組織型を限定せず、ENCO 及び BINI の申請効能・効果を「**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌」と設定した。ただし、03 試験において検討された患者は限られており、ENCO/BINI 投与の対象となる患者については 03 試験に組み入れられた患者の病理組織型等について理解した上で選択する必要があることから、効能・効果に関連する注意の項において当該内容を注意喚起する。

03 試験において、VEGFR-TKI による治療が不適応の分化型甲状腺癌患者では、放射性ヨウ素による治療歴がある、又はヨウ素の取込みが認められず放射性ヨウ素による治療に不適応であることが必須とされたこと、及び甲状腺癌診療ガイドラインにおいて、根治切除不能な分化型甲状腺癌に対する薬物療法は、放射性ヨウ素による治療に不適応の場合に推奨されていることを考慮し、放射性ヨウ素による治療の適応となる患者に対しては、当該治療を優先する旨を注意喚起する。また、術後補助療法としての ENCO/BINI 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、ENCO 及び BINI 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旨を注意喚起する。

なお、ENCO/BINI 投与と、標準的な治療が困難な **BRAF** 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）に対して 2023 年 11 月に承認されたダブラフェニブとトラメチニブとの併用投与との使い分けについては、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて担当医師の判断により選択されるものとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VEGFR-TKI による治療歴のない、かつ当該治療の適応となる **BRAF** V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者における ENCO/BINI 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないこと及び既存治療の承認状況を踏まえると、ENCO/BINI 投与の対象は VEGFR-TKI によるがん化学療法後に増悪した患者である旨を効能・効果において明確にする必要があると考える。ただし、甲状腺未分化癌について、VEGFR-TKI による治療歴に関わらず ENCO/BINI 投与が治療選択肢となる旨の申請者

の説明は理解可能であり、VEGFR-TKI による治療歴のない、かつ当該治療の適応となる BRAF V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌についても ENCO/BINI 投与の対象とすることは可能と考える。

また、放射性ヨウ素による治療の適応となる分化型甲状腺癌患者に対して、当該治療を優先する旨の注意喚起について、申請者の説明を了承した。術後補助療法に係る注意喚起については、術後補助療法は甲状腺癌診療ガイドラインにおいて甲状腺癌に対して推奨されている治療法ではないことから、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、本一変申請に係る 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根治切除不能な甲状腺癌」、「BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌」と設定することが適切と判断した。

〈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を用いること。
- 〈がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌〉
- 放射性ヨウ素による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。
 - 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

7.R.3.2 BRAF 遺伝子変異の検査について

申請者は、ENCO/BINI 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。

03 試験では、中央検査機関における腫瘍組織検体を用いた PCR 法⁹⁾ 又は血液検体を用いた NGS 法により BRAF V600 変異陽性と判定された患者集団において、ENCO/BINI 投与の臨床的有用性が示された (7.1.1.1 参照)。

ENCO 及び BINI のコンパニオン診断薬等として、株式会社医学生物学研究所により申請された「MEBGEN BRAF 2 キット」及びサーモフィッシュサイエンティフィック株式会社により申請された「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」については、腫瘍組織検体を用いた同等性試験の結果、03 試験で用いられた検査法との良好な判定一致率が確認されたこと等から、ENCO/BINI 投与の有効性及び安全性が期待される患者集団を適切に特定可能と考える。

「MEBGEN BRAF 2 キット」及び「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」によって ENCO/BINI 投与の対象と判定される BRAF 遺伝子変異は表 8 のとおりである。

表 8 「MEBGEN BRAF 2 キット」及び「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」によって陽性と判定される BRAF 遺伝子変異

	MEBGEN BRAF 2 キット	オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム
ENCO/BINI 投与の対象と判定される BRAF 遺伝子変異	V600E、V600K、V600D、 V600R、V600M	V600E

⁹⁾ BRAF V600E、V600K、V600D、V600R 及び V600M 変異が検出可能であった。

機構は、変異型により ENCO/BINI 投与の有効性が異なる可能性及び上記（表 8）の遺伝子変異を ENCO/BINI 投与の対象とすることの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

甲状腺癌で認められる *BRAF* 遺伝子変異は V600E 変異が 94～98%と最も多い（Int J Mol Sci 2023; 24: 4057 等）ものの、V600K、V600D、V600R 及び V600M 変異が認められた旨の報告がある（Cell Cycle 2007; 6: 377-9 等）ことを踏まえ、03 試験では *BRAF* V600E 変異に限定することなく、*BRAF* V600 変異を有する甲状腺癌患者を対象とした。03 試験に組み入れられた患者における *BRAF* 遺伝子変異はいずれも *BRAF* V600E 変異であり、V600E 変異以外の *BRAF* 遺伝子変異を有する甲状腺癌患者に対する ENCO/BINI 投与の経験はないものの、下記の点等を踏まえると、V600E 変異以外の *BRAF* 遺伝子変異を有する甲状腺癌に対しても ENCO/BINI 投与の有効性は期待できると考える。

- 非臨床試験において、ENCO は *BRAF* V600D 変異を有するヒト悪性黒色腫細胞株等に対して増殖抑制作用を示し、ENCO/BINI 投与は *BRAF* V600K 変異を有するヒト悪性黒色腫細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと（「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）
- *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫を対象とした B2301 試験において、*BRAF* V600E 又は V600K 変異を有する患者のいずれに対しても、ENCO/BINI 投与の有効性が示されていること（「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）

以上より、ENCO 及び BINI の使用にあたっては「MEBGEN *BRAF* 2 キット」又は「オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム」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注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4 用法・用量について

本一変申請に係る、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 との併用において、通常、成人には ENCO として 450 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	• 副作用発現時の ENCO の休薬・減量・中止の目安について • ENCO 単独投与時の忍容性を検討した臨床試験では、1 日 1 回 450 mg 投与は ENCO の最大耐用量を上回る可能性が示唆されている。BINI を休薬又は中止した場合には、ENCO の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。
BINI	ENCO との併用において、通常、成人には BINI として 1 回 45 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	• 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。

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、ENCO 及び BINI の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.4.1 ENCO 及び BINI の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る、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。

既承認の *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫に対する用法・用量と同一の用法・用量が設定された 03 試験において、VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応の *BRAF* V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌に対する ENCO/BINI 投与の臨床的有用性が示されたことから、03 試験の設定に基づき、ENCO 及び BINI の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 ENCO 及び BINI の用量調節について

申請者は、ENCO の減量時の投与量（表 9）について、B2301 試験、03 試験及び本一変申請に係る用法・用量に関連する注意の項における設定の間で差異が生じた理由について、以下のように説明している。

表 9 B2301 試験、03 試験、及び甲状腺癌に係る用法・用量に関連する注意の項における
ENCO の減量時の投与量

減量レベル	B2301 試験	03 試験	用法・用量に関連する注意
通常投与量	450 mg QD	450 mg QD	450 mg QD
1 段階減量	300 mg QD	300 mg QD	300 mg QD
2 段階減量	200 mg QD	225 mg QD	225 mg QD
3 段階減量	投与中止	投与中止	投与中止

B2301 試験では、ENCO の 2 段階減量時の投与量を 200 mg QD と設定していたが、異なる含量規格の使用を回避する（75 mg カプセルのみを用いる）ことにより薬剤交付時及び服用時の過誤のリスクを低減できると考えること、ENCO 200 mg 及び 225 mg を QD 投与した場合の推定曝露量は同程度であったこと¹⁰⁾等を踏まえ、03 試験では ENCO の 2 段階減量時の投与量を 225 mg（75 mg カプセルを 3 カプセル服用）QD と設定した。また、その他の ENCO 及び BINI の用量調節基準は、既承認の悪性黒色腫に係る内容と同様の設定とした。03 試験において設定された用量調節基準に従うことにより ENCO/BINI 投与の一定の有効性及び安全性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、当該用量調節基準を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、現時点では、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者及び *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌患者における ENCO/BINI 投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

¹⁰⁾ PPK 解析（「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）の結果、ENCO を①200mg 及び②225 mg QD 投与した場合の、定常状態における ENCO の C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) 及び AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) の中央値 [90%PI] は、①1.25 [0.432, 2.84] 及び 5.00 [1.96, 9.56]、②1.40 [0.486, 3.20] 及び 5.63 [2.21, 10.8] と推定された。

- 03 試験及び B2301 試験の結果から、VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応の *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者と、既承認の効能・効果のうち用法・用量が同一の *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者との間で、ENCO/BINI 投与の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.2.1 参照）
- 既承認の効能・効果に係る複数の製造販売後調査において、日本人患者に対する ENCO/BINI 投与の安全性情報は一定程度収集されており、当該調査において収集された安全性情報からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 小児における開発について

機構は、小児の *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者に対する ENCO/BINI の開発状況について説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

海外において、12 歳以上 18 歳未満の *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に、ENCO/BINI 投与の至適用量等を検討することを目的とした第 I b 相試験（ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03878719）が実施されたものの、患者登録が進まずに試験が中止されたため、小児患者に対する ENCO/BINI 投与の用法・用量は確立していない。国内における 5～14 歳の *BRAF* 遺伝子変異を有する甲状腺癌の年間罹患患者数は約 9～19 例と推定され（Endocr Pathol 2016; 27: 153-61、Pediatr Blood Cancer 2014; 61: 1168-72 等）、臨床試験に適格となる患者はさらに限られると推測されること、小児患者に対する用法・用量の検討から開始する必要があることを考慮すると、現時点において国内において小児の *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌に対する ENCO 及び BINI の開発を行うことは困難と考える。ただし、標準的治療が確立されていない小児の *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者に対して、ENCO/BINI 投与を新たな治療選択肢として提供することには意義があることから、当該患者に対する ENCO/BINI 投与の開発について引き続き検討する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

小児の *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者に対する ENCO/BINI 投与の開発要望に関する情報を収集・分析し、必要に応じて、本邦で臨床試験を実施する等の適切な対応を講じるべきと考える。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（03 試験）

有害事象は 22/22 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 20/22 例（90.9%）に認められた。発現率が 15%以上の有害事象は、表 10 のとおりであった。

表 10 発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	22 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	22 (100)	6 (27.3)
胃腸障害		
悪心	10 (45.5)	0
下痢	5 (22.7)	0
嘔吐	5 (22.7)	0
皮膚および皮下組織障害		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (27.3)	1 (4.5)
そう痒症	4 (18.2)	1 (4.5)
発疹	4 (18.2)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (18.2)	0
眼障害		
漿液性網膜剥離	5 (22.7)	0
黄斑浮腫	4 (18.2)	0
臨床検査		
血中 CK 増加	4 (18.2)	0
血中クレアチニン増加	4 (18.2)	0
リパーゼ増加	4 (18.2)	4 (18.2)
感染症および寄生虫症		
COVID-19	4 (18.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	5 (22.7)	0
発熱	5 (22.7)	0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	6 (27.3)	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	6 (27.3)	0

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現状況は表 11 のとおりであった。

表 11 重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	22 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定されなかった有害事象
重篤な有害事象	1 (4.5)	1 (4.5)
十二指腸潰瘍	1 (4.5)	1 (4.5)
投与中止に至った有害事象		
ENCO	2 (9.1)	2 (9.1)
薬物過敏症	1 (4.5)	1 (4.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (4.5)	1 (4.5)
駆出率減少	1 (4.5)	1 (4.5)
BINI	4 (18.2)	4 (18.2)
駆出率減少	3 (13.6)	3 (13.6)
薬物過敏症	1 (4.5)	1 (4.5)

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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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根治切除不能な甲状腺癌及び *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌に対する ENCO/BINI 投与の一定の有効性は示され、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 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える。また機構は、ENCO 及び BINI の臨床的位置付け、効能・効果等については、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、本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 6 年 4 月 10 日

申請品目

- | | |
|-----------|-----------------------------|
| ① [販 売 名] | ビラフトビカプセル 50 mg、同カプセル 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] | 令和 5 年 5 月 31 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 5 年 5 月 31 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.1 有効性について」の項における検討の結果、VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (03 試験) において、主要評価項目とされた独立中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 54.5 [32.2, 75.6] (12/22 例) であり、奏効率の 95%CI の下限値が閾値 (5%) を上回ったことに加え、下記の点も考慮し、当該患者に対する ENCO/BINI 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- 03 試験に組み入れられた病理組織型別の奏効率 [95%CI] (%) は、分化型甲状腺癌 (いずれも乳頭癌) 患者で 47.1 [23.0, 72.2] (8/17 例)、甲状腺未分化癌患者で 80.0 [28.4, 99.5] (4/5 例) であり、03 試験の対象患者に対する標準的治療は確立していないことを考慮すると、得られた奏効率の結果には臨床的意義があると考えること
- 03 試験に組み入れられなかった濾胞癌、低分化癌及び甲状腺髄様癌においても、BRAF V600 変異は、当該変異を有する腫瘍において腫瘍の増殖に寄与している可能性があり、ENCO/BINI 投与により BRAF V600 変異に起因する細胞増殖シグナルを阻害できると考えること等から、ENCO/BINI 投与の有効性が期待できること

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.2 安全性について」の項における検討の結果、VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者に対する ENCO/BINI 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等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、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び腫瘍崩壊症候群) (「令和2年10月21日付け審査報告書 ビラフトビカプセル 50 mg、同カプセル 75 mg」、「令和2年10月21日付け審査報告書 メクトビ錠 15 mg」等参照)であると判断した。

また、機構は、ENCO/BINI 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意す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 又は BINI の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、VEGFR-TKI に不応、不耐又は不適応の BRAF V600 変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者にも ENCO/BINI 投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、ENCO 及び BINI の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果 (下線部追記)	効能・効果に関連する注意 (下線部追記、取消線部削除)
<u>BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫</u>	<u>〈効能共通〉</u> - 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、<i>BRAF</i> 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。
<u>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</u>	<u>〈<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉</u> 「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。
<u>がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌</u>	<u>〈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〉</u> 「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。
<u><i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌</u>	<u>〈がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌〉</u> - 放射性ヨウ素による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。 - 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

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 用法・用量について」の項における検討の結果、ENCO及びBINIに係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
ENCO	BINIとの併用において、通常、成人にはENCOとして450 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	- 副作用発現時のENCOの休薬・減量・中止の目安について - ENCO単独投与時の忍容性を検討した臨床試験では、1日1回450 mg投与はENCOの最大耐用量を上回る可能性が示唆されている。BINIを休薬又は中止した場合には、ENCOの減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。
BINI	ENCOとの併用において、通常、成人にはBINIとして1回45 mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	- 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支持された。

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 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、がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌患者及び *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌患者における ENCO/BINI 投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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。

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12及び表13に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表14に示す追加の医薬品安全性監視活動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 12 ENCO の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 皮膚悪性腫瘍 - 眼障害 - 手掌・足底発赤知覚不全症候群 - 腫瘍崩壊症候群	- 皮膚悪性腫瘍以外の二次性悪性腫瘍 - QT 延長 - CYP3A 阻害剤併用時の薬物相互作用 - 胚胎児毒性 - 心機能障害 - 高血圧 - 横紋筋融解症 - 肝機能障害 - 出血 - 間質性肺疾患 - 腎機能障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下でのがん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する ENCO、BINI 及び Cmap（3 剤併用）又は ENCO 及び Cmap（2 剤併用）の治療法ごとの有効性		
今般の一変申請において変更なし、波線：今般の一変申請後に追加		

表 13 BINI の医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 心機能障害 - 高血圧 - 横紋筋融解症 - 肝機能障害 - 眼障害 - 出血 - 腫瘍崩壊症候群	- 間質性肺疾患 - 静脈血栓塞栓症 - 肝障害患者における安全性 - 胚胎児毒性 - 腎機能障害 - QT 延長	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下でのがん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する有効性		
今般の一変申請において変更なし、波線：今般の一変申請後に追加		

表 14 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
- 使用成績調査（<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫）（全例調査） - 使用成績調査（がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）	使用成績調査（がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）	医療従事者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、ENCO 及び BINI の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 8 年 9 月 26 日まで）と設定する。

(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

○がん化学療法後に増悪した **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌

○BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

[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、がん化学療法後に増悪した **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

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〉

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。~~

〈BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

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. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
5. 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。
64. 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。
〈がん化学療法後に増悪した **BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌〉
7. 放射性ヨウ素による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。
8. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

〈**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根治切除不能な甲状腺癌、**BRAF** 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

1. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下記の基準を参考に、本剤を休薬、減量又は中止すること。
2. 本剤単独投与時の忍容性を検討した臨床試験では、1日1回450mg投与は本剤の最大耐用量を上回る可能性が示唆されている。ビ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	450mg 1日1回
1段階減量	300mg 1日1回
2段階減量	200mg 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※12	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。

※12：Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

〈*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫）

3. 本剤を減量して投与を継続する場合には、下記の基準を参考にする。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル※2	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

※2：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

〈がん化学療法後に増悪した *BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

4. 本剤を減量して投与を継続する場合には、下記の基準を参考にする。

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	450 mg 1 日 1 回
1 段階減量	300 mg 1 日 1 回
2 段階減量	225 mg 1 日 1 回
3 段階減量	投与中止

※3：減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

〈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〉

53. 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。
64. 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。
75. 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。
86. 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

減量レベル※43	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

※43：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※54	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。

※54：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

○がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌

○BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌

[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、がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌、BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

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ベツキシマブ（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。~~

〈BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫〉

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. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5. 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。

64. 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。

〈がん化学療法後に増悪した BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺癌〉

7. 放射性ヨウ素による治療の適応となる患者においては、当該治療を優先すること。
8. 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「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。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

〈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根治切除不能な甲状腺癌、BRAF 遺伝子変異を有する根治切除不能な甲状腺未分化癌〉

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 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

※3：減量を要した副作用が Grade 1 以下に回復し、他に合併する副作用がない場合には、減量時と逆の段階を経て増量可能

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度※4	処置
網膜疾患、ぶどう膜炎	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬。再開する場合、同量又は 1 段階減量して投与。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬。再開する場合、1 段階減量して投与。Grade 3 が継続する場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
網膜静脈閉塞	Grade 1 以上	投与中止。
眼障害（上記以外）	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬。21 日以内に回復し再開する場合、1 段階減量して投与。21 日以内に回復しない場合、投与中止。
	Grade 4	投与中止。
AST 増加、ALT 増加	Grade 2（血清ビリルビン上昇を伴わない場合）	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
BID	bis in die	1 日 2 回
BINI	binimetinib	ビニメチニブ
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
BRAF V600 変異		BRAF のコドン 600 のアミノ酸であるバリンが他のアミノ酸に置換された変異
BRAF V600D 変異		BRAF のコドン 600 のアミノ酸であるバリンがアスパラギン酸に置換された変異
BRAF V600E 変異		BRAF のコドン 600 のアミノ酸であるバリンがグルタミン酸に置換された変異
BRAF V600K 変異		BRAF のコドン 600 のアミノ酸であるバリンがリシンに置換された変異
BRAF V600M 変異		BRAF のコドン 600 のアミノ酸であるバリンがメチオニンに置換された変異
BRAF V600R 変異		BRAF のコドン 600 のアミノ酸であるバリンがアルギニンに置換された変異
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)
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
ENCO	encorafenib	エンコラフェニブ
ENCO/BINI		ENCO と BINI との併用
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEK	mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated 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
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma	
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンサー
OS	overall survival	全生存期間
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
PI	prediction interval	予測区間
PK	pharmacokinetics	薬物動態

略語	英語	日本語
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
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
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	ヒト血管内皮増殖因子受容体
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
甲状腺腫瘍診療ガイドライン		甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018 日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会編
03 試験		ONO-7702/7703-03 試験
B2301 試験		CMEK162B2301 試験
ソラフェニブ		ソラフェニブトシル酸塩
ダブラフェニブ		ダブラフェニブメシル酸塩
トラメチニブ		トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物
レンバチニブ		レンバチニブメシル酸塩